

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1939

THÈSE

No —

677

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

**Irène VISHNEVSKY**

Né le 22 Juillet 1907, à Kharbine (Chine)

---

ÉTUDE D'UNE FORME NOUVELLE  
DE RHUMATISME CHRONIQUE :

LE RHUMATISME CHRONIQUE  
DÉFORMANT XANTHOMATEUX

---

*Président : M. A. LEMIERRE, Professeur*

---

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS  
91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

—  
1939



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1939

---

# THÈSE

N°

---

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

**Irène VISHNEVSKY**

Né le 22 Juillet 1907, à Kharbine (Chine)

---

ÉTUDE D'UNE FORME NOUVELLE  
DE RHUMATISME CHRONIQUE :

LE RHUMATISME CHRONIQUE  
DÉFORMANT XANTHOMATEUX

---

*Président : M. A. LEMIERRE, Professeur*

---

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

---

1939

## I. — PROFESSEURS

|                                                                     |                    |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------|
|                                                                     | MM.                |
| Anatomie .....                                                      | ROUVIERE.          |
| Physiologie .....                                                   | Léon BINET.        |
| Physique médicale .....                                             | STROHL.            |
| Chimie médicale .....                                               | POLONOVSKI.        |
| Bactériologie .....                                                 | Robert DEBRÉ.      |
| Parasitologie et histoire naturelle médicale .....                  | BRUMPT.            |
| Pathologie et thérapeutique générales .....                         | BAUDOUIN.          |
| Pathologie médicale .....                                           | ABRAMI.            |
| Pathologie chirurgicale .....                                       | MONDOR.            |
| Anatomie pathologique .....                                         | LEROUX.            |
| Histologie .....                                                    | CHAMPY.            |
| Pharmacologie et matière médicale .....                             | TIFFENEAU.         |
| Thérapeutique .....                                                 | HARVIER.           |
| Hygiène et médecine préventive .....                                | TANON.             |
| Médecine légale .....                                               | BALTHAZARD.        |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie .....                    | LAIGNEL-LAVASTINE. |
| Pathologie expérimentale et comparée .....                          | FISSINGER.         |
| Hydrologie thérapeutique et climatologie .....                      | CHIRAY.            |
| Clinique médicale .....                                             | LOEPER.            |
|                                                                     | CARNOT             |
|                                                                     | CLERC.             |
|                                                                     | Marcel LABBÉ.      |
| Hygiène et clinique de la première enfance. ....                    | LEREBOULLET.       |
| Clinique des maladies des enfants .....                             | NOBÉCOURT.         |
| Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale. .... | H. CLAUDE.         |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques .....               | GOUGEROT.          |
| Clinique des maladies du système nerveux .....                      | GUILLAIN.          |
| Clinique des maladies infectieuses .....                            | LEMIERRE.          |
|                                                                     | CUNÉO.             |
| Clinique chirurgicale .....                                         | GOSSET.            |
|                                                                     | GRÉGOIRE.          |
|                                                                     | LENORMANT.         |
| Clinique ophtalmologique .....                                      | TERRIEN.           |
| Clinique urologique .....                                           | CHEVASSU.          |
|                                                                     | COUVELAIRE.        |
| Clinique d'accouchements .....                                      | JEANNIN.           |
|                                                                     | LÉVY-SOLAL.        |
| Clinique gynécologique .....                                        | MOCQUOT.           |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie .....                 | OMBRÉDANNE.        |
| Clinique thérapeutique médicale .....                               | RATHERY.           |
| Clinique oto-rhino-laryngologique .....                             | LEMAITRE.          |
| Clinique thérapeutique chirurgicale .....                           | Pierre DUVAL.      |
| Clinique propédeutique .....                                        | M. VILLARET.       |
| Clinique de la Tuberculose .....                                    | TROISIER.          |
| Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte .....                | MATHIEU.           |
| Clinique cardiologique .....                                        | LAUBRY.            |
| Clinique de neuro-chirurgie .....                                   | Clovis VINCENT.    |
| Assistance Médico-sociale .....                                     | N...               |
|                                                                     | HAZARD.            |
|                                                                     | HOVELACQUE.        |
| Professeurs sans chaire .....                                       | MULON.             |
|                                                                     | OLIVIER.           |
|                                                                     | SANNIÉ.            |
|                                                                     | VERNE.             |



## II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

### MM.

|                        |                          |
|------------------------|--------------------------|
| AMELINE .....          | Pathologie chirurgicale. |
| BARIÉTY .....          | Pathologie médicale.     |
| BÉNARD (Henri) .       | Pathologie médicale.     |
| BERNARD Étienne        | Pathologie médicale.     |
| BESANÇON (J.) ..       | Hydrologie.              |
| BOULIN .....           | Pathologie médicale.     |
| BULLIARD .....         | Histologie.              |
| CATHALA .....          | Pathologie médicale.     |
| CHEVALLIER ...         | Pathologie médicale.     |
| COSTE .....            | Pathologie médicale.     |
| DOGNON .....           | Physique.                |
| FEY .....              | Urologie.                |
| FUNCK .....            | Pathologie chirurgicale. |
| GALLIARD .....         | Parasitologie.           |
| GASTINEL .....         | Bactériologie.           |
| DE GAUDART D'ALLAINES. | Pathologie chirurgicale. |
| GAYET. ....            | Physiologie.             |
| DE GENNES ....         | Pathologie médicale.     |
| GIROUD .....           | Histologie.              |
| HAGUENAU ....          | Pathologie médicale.     |
| HALPHEN .....          | Oto-rhino-laryngologie.  |
| HUGUENIN ....          | Anatomie pathologique    |
| JOANNON .....          | Hygiène.                 |

### MM.

|                                |                           |
|--------------------------------|---------------------------|
| LACOMME .....                  | Obstétrique.              |
| LANTUEJOUL ...                 | Obstétrique.              |
| LAROCHE (Guy) .                | Pathologie médicale.      |
| LAVIER .....                   | Parasitologie.            |
| LELONG .....                   | Pathologie médicale.      |
| LEMAIRE .....                  | Pathologie expérimental.  |
| LEVEUF .....                   | Pathologie chirurgicale.  |
| M <sup>lle</sup> J. LÉVY ..... | Pharmacologie.            |
| LÉVY-VALENSI .                 | Neurologie et Psychiâtrie |
| MÉNÉGAUX .....                 | Pathologie chirurgicale.  |
| MOLLARET .....                 | Pathologie médicale.      |
| MOREAU .....                   | Pathologie médicale.      |
| MOULONGUET ..                  | Pathologie chirurgicale.  |
| MOUQUIN .....                  | Pathologie médicale.      |
| PETIT-DUTAILLIS                | Pathologie chirurgicale.  |
| PIÉDELIEVRE ..                 | Médecine légale.          |
| PORTES .....                   | Obstétrique.              |
| RENARD .....                   | Ophthalmologie.           |
| RICHET .....                   | Physiologie.              |
| SÈNÈQUE .....                  | Pathologie chirurgicale.  |
| TURPIN .....                   | Pathologie médicale.      |
| VIGNES .....                   | Obstétrique.              |
| WILMOTH .....                  | Pathologie chirurgicale.  |

## III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

### MM.

|                |                          |
|----------------|--------------------------|
| ALGLAVE .....  | Pathologie chirurgicale. |
| BUSQUET .....  | Pharmacologie.           |
| CHAILLEY-BERT. | Physiologie.             |
| GUÉNIOT .....  | Obstétrique              |
| HEITZ-BOYER .. | Pathologie chirurgicale. |

### MM.

|                 |                          |
|-----------------|--------------------------|
| LARDENNOIS...   | Pathologie chirurgicale. |
| LE LORIER ..... | Obstétrique              |
| NEVEU-LEMAIRE.  | Parasitologie.           |
| SCHWARTZ .....  | Pathologie chirurgicale. |
| VAUDESCAL ....  | Obstétrique.             |

#### IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

| MM.                                |                          | MM              |                          |
|------------------------------------|--------------------------|-----------------|--------------------------|
| ALAJOUANINE ..                     | } Clinique médicale      | BASSET .....    | } Clinique chirurgicale. |
| AUBERTIN .....                     |                          | BROCQ.....      |                          |
| BRULÉ .....                        |                          | CADENAT.....    |                          |
| CHABROL.....                       |                          | GATELLIER ..... |                          |
| DONZELOT .....                     |                          | MOURE .....     |                          |
| DUVOIR .....                       |                          | QUENU .....     |                          |
| LIAN .....                         |                          | VELTER .....    |                          |
| PASTEUR - VALLERY -<br>RADOT ..... |                          |                 |                          |
| SÉZARY .....                       |                          |                 |                          |
| MM.                                |                          |                 |                          |
| ECALLE .....                       | } Clinique obstétricale. |                 |                          |
| METZGER .....                      |                          |                 |                          |

#### V. — CHARGÉS DE COURS

| MM.                        |                      |
|----------------------------|----------------------|
| CHAULEY-BERT, agrégé ..... | Éducation physique   |
| LEDoux-LEBARD .....        | Radiologie clinique. |
| RUPPE .....                | Stomatologie.        |
| WEIL-HALLÉ .....           | Puériculture.        |

---

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A MA MÈRE

*Hommage de piété filiale*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. LEMIERRE

Professeur de clinique des maladies infectieuses

*Hommage reconnaissant  
pour le précieux enseigne-  
ment qu'il m'a donné alors  
que j'effectuais un stage  
dans son Service et pour la  
faveur qu'il m'a faite en ac-  
ceptant la présidence de ma  
thèse.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR FERNAND LAYANI

Médecin des Hôpitaux

*A qui je tiens à exprimer  
ma profonde gratitude pour  
la bienveillance constante  
qu'il m'a témoignée en  
toute circonstance et pour  
les conseils éclairés qu'il m'a  
prodigués pour la construc-  
tion de ce travail dont il a  
bien voulu me suggérer le  
sujet et me fournir les élé-  
ments.*

A MES MAÎTRES

MONSIEUR LE PROFESSEUR TIFFENEAU

Professeur de Pharmacologie et de Matière Médicale  
Doyen de la Faculté de Médecine

A MONSIEUR LE PROFESSEUR HARVIER

Professeur de Thérapeutique

A MONSIEUR LE DOCTEUR OKINCZYK

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine

A LA MÉMOIRE

VÉNÉRÉE DE MES MAÎTRES

MONSIEUR LE PROFESSEUR WIDAL

MONSIEUR LE PROFESSEUR LECÈNE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CROUZON

## INTRODUCTION

La classification des rhumatismes chroniques déformants est une tâche malaisée et l'on sait à quelles critiques se sont exposés tous les essais de classification proposés à ce jour.

La dernière en date distingue les arthrites des arthroses.

Il est évident que les deux groupes s'opposent.

En effet, on entend par *arthrite* l'atteinte de la synoviale, tandis que l'*arthrose* est constituée par l'atteinte de l'os.

1<sup>o</sup> Au point de vue clinique, la première s'accompagne parfois d'un état infectieux, la seconde est apyrétique.

2<sup>o</sup> Au point de vue biologique, dans l'arthrite la vitesse de sédimentation est augmentée ; il existe de la polynucléose ; l'épreuve de la résorcine (réaction de Verne) est positive.

Par contre, aucun de ces signes n'existe dans l'arthrose qui comporte parfois une hyperuricémie.

3<sup>o</sup> Du point de vue radiologique, quand il s'agit d'arthrite, les clichés ne révèlent aucune lésion osseuse.

Dans le cas d'arthrose, au contraire, ostéophytose, raréfaction ou condensation osseuse limitées sont la constatation courante et contrastent avec la pauvreté relative des signes cliniques.

En ce qui concerne le traitement de l'arthrite les médications anti-infectieuses, les sels d'or en particulier, les sulfamides sont tout indiqués.

En présence d'une arthrose, il faut avant tout traiter le terrain et le traitement sera différent selon que l'on aura affaire à un terrain uricémique, que l'on constatera des phénomènes consécutifs à la ménopause, ou encore à un état endocrinien déficient.

Mais il ne faut pas se dissimuler que, dans la pratique, il existe des cas hybrides, c'est-à-dire que l'on se trouve en présence d'ostéoarthrites.

Il est bon d'ajouter immédiatement que, même quand les premiers phénomènes constatés résultent de l'arthrite, ceux-ci disparaissent souvent et les phénomènes d'arthrose dominant.

Ces règles valables pour l'ensemble des cas, sont malheureusement difficiles à appliquer dans certains faits concrets, et l'on s'est plu, en ces dernières années, à souligner le caractère contingent des critères cliniques humoraux et radiologiques.

D'autre part, l'arthrose s'associe très souvent à l'arthrite ; très souvent, elle lui succède et la fréquence des formes de passage rendent difficile une distinction pourtant très utile pour le groupement des faits comme au point de vue thérapeutique.

Le groupe des arthrites, ou, pour employer un

mot plus compréhensif, des arthrites dégénératives, revêt un intérêt particulier. Il est de beaucoup le plus important, il porte plus que l'autre la marque des réactions individuelles qu'il serait si intéressant d'analyser, ne serait-ce que dans un but thérapeutique.

En ces dernières années, l'importance des réactions vasomotrices a été heureusement soulignée et une forme vasomotrice a même été isolée (Et. MAY, M. P. WEIL). L'étude du rhumatisme endocrinien se poursuit, mais à mesure que l'on pénètre plus avant dans l'étude du problème, la prédominance des troubles métaboliques se dégage plus nettement.

Manifestation seconde ou cause première, ils constituent bien souvent le désordre le plus évident, la cause immédiate de l'arthropathie dégénérative intervenant même tôt ou tard dans les arthrites qu'ils abâtardissent et transforment finalement en arthrose.

Malheureusement, si l'idée d'un trouble métabolique est aisée à concevoir, il n'en reste pas moins à l'heure actuelle à l'état de concept pur, et le terme d'arthrite métabolique s'applique à une série de faits disparates où les différents facteurs vasculaires, endocriniens, vasomoteurs, tissulaires, dégénératifs, s'enchevêtrent dans un réseau difficile à débrouiller.

Aussi, croyons-nous utile de consacrer notre travail inaugural à l'étude d'une forme particulièrement intéressante de polyarthrites dégénératives, individualisée par M. le Docteur LAYANI, sous le

nom de Rhumatisme chronique déformant xanthomateux.

Le cadre de cette affection paraît en effet bien délimité, pour cette raison qu'elle affecte une physiologie clinique particulière, qu'elle présente des signes radiologiques spéciaux, qu'elle a un syndrome humoral qui lui est propre et parce qu'enfin, sous l'angle thérapeutique, le traitement dont elle relève est spécifique.

Le premier chapitre sera consacré à la description du syndrome clinique, biologique et radiologique de l'affection.

Le deuxième chapitre traitera du rapport du rhumatisme déformant chronique xanthomateux avec la maladie xanthomateuse.

Le troisième chapitre aura pour objet le diagnostic différentiel entre le rhumatisme chronique déformant xanthomateux et les diverses affections du même ordre d'origine infectieuse, ainsi qu'avec certaines polyarthrites dégénératives.

L'étude d'ensemble de cette affection n'étant faite nulle part, nous consacrerons quelques pages à l'étude des formes cliniques de cette maladie et des différentes théories proposées pour expliquer sa genèse.

Nous chercherons à dresser une conception qui tienne compte des divers facteurs en présence.

Enfin, avant de dresser nos conclusions, nous passerons en revue les divers traitements appliqués à l'affection, objet du présent travail.

## CHAPITRE I

### OBSERVATION

Rhumatisme chronique déformant xanthomateux ; M. F. LAYANI (*Bull. et Mém. de la Soc. Mle des Hôpitaux de Paris*, 13 mars 1939).

Nous sommes appelés, en novembre 1936, auprès de M<sup>me</sup> A... que tourmente une affection rhumatismale chronique et rebelle qui se prolonge sans rémission depuis plus de quinze ans et qui devait l'emporter deux ans plus tard.

Dans les antécédents, on ne note rien de particulier sinon une crise d'éclampsie au huitième mois d'une première grossesse suivie de mort de l'enfant. Deux enfants sont nés, depuis, et sont actuellement bien portants.

La maladie a surpris M<sup>me</sup> A..., en excellente santé, alors qu'elle menait une vie très active. C'est le médius droit qui, sans raison apparente, devint douloureux. Les douleurs furent vives, pongitives, et très rapidement le doigt se déforma en fuseau.

Un an après cette atteinte mono-articulaire, M<sup>me</sup> A., qui habitait, depuis de nombreuses années, un appartement humide et sans soleil, souffrit d'une sciatique rebelle et durable. Trois ans après l'atteinte du médius, les pieds, les chevilles se prennent lentement et se déforment à leur tour.

Quelles qu'aient été, depuis, les thérapeutiques mises en œuvre, l'affection n'a cessé de progresser, frappant successivement les genoux, les épaules, les poignets qui se sont progressivement déformés. Au cours de cette longue évo-

lution, jalonnée d'épisodes plus ou moins douloureux, sont survenues pour la première fois des manifestations viscérales que nous verrons plus tard prendre la première place :

1<sup>o</sup> Au printemps 1925, un ictère fébrile, sans douleur, avec gros foie, dura deux mois et laissa persister à la suite un prurit durable ;

2<sup>o</sup> En 1926, une crise d'angor typique survint à la suite d'un effort.

Cependant, depuis 1920, toutes les médications proposées par les médecins très nombreux appelés au chevet de la malade avaient été essayées sans résultat : avulsions dentaires, amygdalectomie, vaccinothérapie, crysothérapie, traitement antisypilitique, traitement endocrinien. La douleur et l'impotence s'aggravant, la malade se décida, en avril 1936, à faire une cure dans une maison de santé des environs de Paris où l'on institua comme tout traitement un régime hyper-vitaminique avec deux irrigations intestinales par jour : les douleurs diminuent, l'aspirine à fortes doses peut être interrompue, mais l'amaigrissement a pris des proportions inquiétantes et, quand, en octobre 1936, M<sup>me</sup> A. rentre chez elle, les douleurs reprennent aussi vives qu'autrefois.

Telle est l'histoire que nous raconte avec beaucoup de précision la malade.

C'est une femme de quarante-six ans, gracile, au teint quelque peu jaunâtre, dont la maigreur est plus impressionnante encore que les déformations articulaires elles-mêmes pourtant très prononcées.

A l'examen, les douleurs généralisées, l'impotence fonctionnelle complète, les déformations articulaires multiples, ne semblent pas autoriser un autre diagnostic que celui de polyarthrite chronique déformante. Les chevilles épaisses et tuméfiées sont à peu près immobilisées, les pieds sont tassés et cubiques ; les poignets globuleux et atrophiés sont ankylosés en demi-flexion et les épaules, en ad-

duction. Seuls, les genoux et les hanches conservent une très relative mobilité. Les dernières articulations prises ont été les petites jointures des rachis cervical et lombaire. On ne constate aucune tuméfaction des synoviales, des bourses séreuses ni des gaines tendineuses ; pas d'hyperthermie locale, pas d'adénopathie.

Verne-résorcine : 36.

Vitesse de sédimentation : 25 millimètres, 41 millimètres, 81 millimètres.

Mais ces derniers chiffres (octobre 1936) n'ont guère de signification. En effet, la température est depuis longtemps continue à 38° avec des flèches à 39° ; elle persistera ainsi durant toute la maladie. L'altération marquée de l'état général, l'amyotrophie généralisée, la fonte de tout le panicule adipeux, ajoutent encore à la sévérité du pronostic.

Dans ce tableau, quelques caractères, pourtant, renaient l'attention :

1° L'état véritablement anormal des mains : les doigts remarquablement courts, capitonnés de plis nombreux de type achondroplasique, pouvaient être infléchis dans tous les sens sans douleur sur une main elle-même très raccourcie, comme s'ils étaient dépourvus de charpente.

2° La souplesse paradoxale des jointures enraidies, qu'une traction douce et prolongée libérait de leur attitude vicieuse en leur donnant même une amplitude de mouvements anormale.

3° Les clichés des mains n'étaient pas moins surprenants. Sur les clichés pris au début de la maladie, qui nous furent soumis, des lacunes, des vacuoles, creusaient à l'emporte-pièce le pourtour articulaire des épiphyses qui, sur les clichés suivants, avaient, elles-mêmes, complètement disparu, réduisant les phalanges et les métacarpiens à des sortes de fûts tronqués simplement maintenus en contact par les parties molles.

Instruit par une expérience antérieure, nous nous de-

mandâmes si nous n'avions pas affaire à une xanthomatose osseuse anormale.

L'examen attentif des téguments nous montra au coude droit (face dorsale) une petite tumeur, du volume d'un pois, de couleur jaunâtre : xanthome tubéreux discret mais typique resté méconnu de la malade. Dans les fiches d'examens anciens, nous relevâmes le chiffre de 4 grammes de cholestérol. Un nouveau dosage fut pratiqué : il révéla les taux considérables de 40 grammes de lipides, 10 gr. 75 de cholestérol p. 1.000. Toute biopsie, même cutanée, étant impossible, nous attendîmes de voir se préciser la tuméfaction fluctuante du coude gauche pour pratiquer une ponction osseuse à sa partie supérieure, sur l'humérus. Celle-ci nous ramena des fragments semi-solides de couleur brun acajou. Les frottis de ces fragments, examinés au microscope polarisant, montrèrent des corpuscules biréfringents porteurs de croix de polarisation caractéristique dans la position des nicols croisés.

Analyse chimique d'un de ces fragments (Monsieur LAUDAT), cholestérol, plus de 11 % du résidu sec.

A partir de janvier 1937, la situation s'aggrave, les complications nombreuses qui sont décrites plus loin retiennent l'attention. L'affection ostéo-articulaire n'en continue pas moins ses progrès et, à partir de l'apparition de l'ictère, accélère son évolution.

Fin novembre 1937, l'état général s'étant considérablement altéré, nous voyons la malade en consultation avec Monsieur le professeur DEBRÉ. A ce moment, les désordres ostéo-articulaires, que laissait deviner la souplesse anormale des jointures, ont pris une ampleur considérable. Les chevilles, les poignets et surtout les coudes sont perdus dans une tuméfaction rénitente. Toutes les jointures des membres, petites et grandes, à l'exception des hanches, peuvent être, après un assouplissement prudent, mobilisés dans tous les sens et laissent percevoir, au moindre mouvement, de

grosses crépitations indolores « en sac de noix ». C'est ainsi que les avants-bras peuvent être portés en avant et en arrière des bras, et ceux-ci en avant et en arrière de la glène de l'omoplate sans provoquer la moindre réaction douloureuse. Il existe également du ballotement astragalien, des mouvements de « tiroir » aux articulations tibio-péronières inférieures et supérieures ; aux genoux, de grosses crépitations aux articulations temporo-maxillaires ; le rachis est très douloureux dans son ensemble. A ce moment également, des fractures spontanées se sont produites sur divers arcs costaux, l'arc de la troisième côte gauche notamment, s'est libéré de son fragment interne, et, saillant sous les téguments, peut être déprimé en touche de piano. Des radiographies, pratiquées quinze jours plus tard, montrent, entre autres lésions sur lesquelles nous reviendrons, la disparition de la tête humérale à gauche, la résorption complète de la trochlée humérale et de l'épiphyse cubitale supérieure des deux côtés.

Au cours de cette longue évolution, des complications sont survenues qui peuvent être divisées en quatre groupes :

1<sup>o</sup> Accidents cutanéomuqueux ; 2<sup>o</sup> Accidents hépatobiliaires ; 3<sup>o</sup> Xanthomatoses cutanées ; 4<sup>o</sup> Accidents cardiovasculaires.

I. *Accidents cutanéomuqueux*. — Ils ouvrent la scène. En janvier 1937, apparition sur les bords et la pointe de la langue, aux orteils, et notamment sur la pulpe du gros orteil gauche, sur la face antérieure de l'abdomen, de petites ulcérations circulaires, de dimensions variables, allant d'un grain de chènevis à une pièce de 50 centimes : toutes, torpides, indolores, ne saignant pas, à bords non décollés, cyanotiques et purpuriques, à fond gris noirâtre, creusant en entonnoir ; certaines ont été précédées d'une phlyctène roussâtre, d'autres d'une petite escharre noirâtre. A peu près à la même époque, février 1937, surviennent des accidents oculaires d'une extrême gravité. Ce sont des ulcé-

rations marginales débutant par la partie inférieure dans la région du limbe, s'étendant progressivement vers le centre et la partie latérale en suivant le bord cornéen et en formant un large croissant à concavité supérieure respectant le centre cornéen. Ces ulcérations assez profondes, prenant la fluorescéine, présentèrent une évolution torpide sans douleur manifeste et sans réaction irienne. La kératite, comme les ulcérations cutanées, évolua en deux mois vers la cicatrisation avec persistance d'une opacité semi-transparente. A signaler une petite ulcération marginale de l'œil qui dura quatre à cinq jours (D<sup>r</sup> J. BOLLACK).

II. *Ictère prolongé avec hépatomégalie.* — En avril 1937, un ictère des téguments et des muqueuses s'installe sans aucune douleur ; son apparition fut si insidieuse et le prurit qui le précédait durait depuis déjà si longtemps que la jaunisse resta ignorée de la malade et que nous crûmes un moment, nous-mêmes, qu'il s'agissait d'une pigmentation discrète par une substance carotinoïde en raison de l'absorption abondante que la malade avait faite auparavant de vitamine A. L'ictère persista d'une seule tenue pendant dix mois — jusqu'à la fin — avec une rémission relative de juillet à octobre 1937. Quasi constants, furent le prurit et la rétention biliaire pigmentaire et surtout saline. Au début, le foie était modérément hypertrophié, débordant le rebord costal de trois travers de doigt. La vésicule biliaire, perceptible, était indolore au palper et sans trace de calcul à la radio. En novembre 1937, l'hépatomégalie prend des proportions importantes ; le bord inférieur du foie atteint la région ombilicale, tout l'épigastre est comblé par le lobe gauche, dont on sent, sans peine, la surface ferme, lisse, indolore, relativement mobile ; le prurit est à nouveau intense et les selles abondantes contiennent des graisses neutres en quantités anormales. Parallèlement, la matité splénique affleure le rebord costal gauche. Il n'y eut jamais ni ascite, ni circulation collatérale.

III. *Xantomatose cutanée*. — Le xanthélasma à type tubéreux du coude droit resta longtemps le seul élément cutané. Ce n'est que beaucoup plus tard, en octobre 1937, alors que le foie avait pris des dimensions très importantes, qu'apparut sur le front un très vaste placard xanthélasmique, d'aspect homogène à sa partie moyenne, de contours festonnés sur ses bords. Ce placard apparut en quelques jours, s'étendit très rapidement jusqu'aux tempes et dès lors ne se modifia plus jusqu'à la fin de la maladie. Ce furent là les deux seuls éléments de la xanthomatose cutanée. Jamais il n'y eut de xanthomes disséminés ni aux aisselles, ni ailleurs.

IV. *Accidents vasculaires*. — En même temps que se constituait le xanthélasma frontal, se manifestèrent des accidents vasculaires très sérieux. Ce furent d'abord des hémorragies intestinales. La première apparut le 1<sup>er</sup> novembre, la deuxième le 15 novembre, la troisième le 18 décembre 1937. Toutes, furent subites, sans prodromes, se traduisant par des mélènas abondants avec quelques épreintes et un état lipothymique. Chacune d'elles se prolongea deux à trois jours en moyenne.

A cette même période apparut, sur la tempe gauche un nodule nécrotique du volume d'une noisette, qui eut la même évolution que les ulcérations cutanées signalées précédemment et se cicatrisa en un mois.

Les troubles vasculaires ne se bornèrent ni aux ulcérations, ni à des hémorragies intestinales ; ils s'enrichirent, dès octobre 1937, de crises d'angor absolument typiques et fréquentes. A partir de novembre 1937, les crises constrictives précordiales prirent un caractère dramatique ; survenant à la moindre occasion, au moment d'une garde-robe et souvent parfois sans cause, la nuit, elles furent extrêmement douloureuses, durables, accompagnées de nausées et souvent même de vomissements. A plusieurs reprises, la tension artérielle baissa de 2 à 3 divisions, passant

de 13-6 à 10 et même à 7-5. Ces crises ont constitué jusqu'à la fin l'élément le plus sérieux du pronostic vital.

Cœur : Gros clangor aortique, pas de souffle valvulaire, pas d'arythmie. Il ne put pas être pratiqué d'électrocardiogramme, mais, dès 1925, un examen orthodiagrammique pratiqué à Strasbourg avait montré une augmentation nette du ventricule gauche « hypertrophié de telle sorte que le cœur a la forme aortique ». L'aorte n'était pas dilatée mais volumineuse et très opaque.

L'examen neurologique ne révéla jamais de troubles et notamment pas de troubles sphinctériens.

Quelques séances de radiothérapie sur les os les plus touchés furent faites en décembre 1937; elles amenèrent une sédation relative. A ce moment, une cure d'extrait cortico-surrénal, fourni obligeamment par les Établissements Choay, la maison Deslandres, semble avoir produit un effet heureux sur les douleurs, l'appétit, l'état général de la malade. A chaque reprise du traitement endocrinien, une amélioration survenait qui cessait avec lui. Le taux de la lipémie sembla même diminuer, mais, à ce moment, l'insomnie persistante, les crises angineuses, les hémorragies intestinales, l'insuffisance hépatique manifeste, l'anorexie avaient créé un état de grande cachexie. Les divers traitements mis en œuvre : thyroïde, iode, cynara restèrent sans effet. En février 1938, une congestion pulmonaire survint qui emporta M<sup>me</sup> A... en six jours.

Pas d'autopsie.

\* \* \*

En manière de synthèse, on peut considérer qu'au cours de son évolution longue de près de vingt ans, le rhumatisme chronique déformant a connu trois phases :

a) La première phase se présente sous l'aspect pseudo-goutteux avec son début brusque. On note la tuméfaction fusiforme rouge vif du médius. Les téguments sont infiltrés, les veines sont gonflées. Enfin, on note l'aspect inflammatoire constaté habituellement dans la goutte.

La radiographie révèle une image lacunaire en encoche, des vacuoles sont creusées dans l'épiphyse articulaire.

b) Dans la deuxième phase, on voit apparaître des lésions polyarticulaires. Aux arthralgies succèdent les déformations rapides. L'évolution se fait par poussées comme dans le rhumatisme chronique banal.

Au fur et à mesure que progresse la maladie, apparaissent des phénomènes de lyse osseuse : fractures spontanées primitivement juxta-articulaires et épiphysaires ; dans la suite, les diaphyses elles-mêmes sont prises ; les ligaments des genoux sautent ; des mouvements de tiroir apparaissent ; on constate une dislocation articulaire ; en bref on se trouve en présence d'un squelette dit « de polichinelle ».

c) La troisième phase est la phase terminale. L'évolution est lente comme dans l'observation. La maladie se termine dans la cachexie. Elle affecte le type galopant, ce qui lui donne l'allure des processus malins qui rappelleraient à s'y méprendre les arthropaties tabétiques raréfiantes, dont elle a l'indolence et la mobilité anormales (sac de noix).

Existe-t-il d'autres variétés de rhumatismes déformants xanthomateux ? Non. Cette forme reste

unique. On peut sans doute en rapprocher trois observations : l'une est due à HARDAWAY, la deuxième à WEIDMAN et FREEMAN, la troisième à WEIDMAN et STOKES.

Ces trois observations dont nous allons faire une analyse succincte, concernent des cas présentant les symptômes de la maladie xanthomateuse primitive du type combiné ; par là, ils s'apparentent à notre malade. Nous verrons ultérieurement, au chapitre consacré à l'étude de la maladie xanthomateuse, les différentes variétés de cette affection dont le groupe du type combiné est une modalité.

Dans le cas d'HARDAWAY, publié en 1884, le sujet est atteint de xanthome disséminé siégeant au visage, au cou, dans le creux axillaire, sur le tronc, sur les extrémités, ainsi que sur la muqueuse de la bouche et du larynx. Il présente, en outre, du xanthome des os longs, particularité qui l'a beaucoup frappé. Ces lésions osseuses, trouvaille d'autopsie, avaient évolué silencieusement du vivant du sujet. Intrigué par cette constatation, HARDAWAY a retrouvé dans la littérature une seule allusion effectuée par COLCOTT-FOX, qui parle de modifications spéciales produites dans les os au cours de cette maladie, lésions, suivant lui, dues au processus rhumatismal goutteux.

Le malade présente, en outre, des lésions de même origine qui revêtent l'aspect de l'herpès zoostérien ; il est également porteur d'une cirrhose hépatique avec ictère. Enfin, on note la présence du xanthome des tendons. Avec QUINQUAUD (1879), HARDAWAY suggère qu'il s'agit d'une affection diathésique et que le rapport avec l'atteinte hépatique est secondaire. En d'autres termes, l'ictère constaté

est la conséquence du dépôt de tubercules xanthomateux dans le foie.

L'observation de WEIDMAN et FREEMAN, publiée en 1924, concerne un enfant de 9 ans, malade depuis 6 ans. Comme dans le cas de HARDAWAY, le malade est porteur de lésions xanthomateuses multiples (xanthome plan, xanthome disséminé, xanthome osseux, xanthome du cerveau, xanthome du foie etc.). Cet enfant se présente à la consultation de l'Hôpital de Philadelphie parce qu'il est amaigri, polyurique et que son foie est hypertrophié. Les médecins pensèrent tout d'abord à l'origine infectieuse de ces phénomènes morbides, mais ils éliminèrent cette hypothèse après avoir instauré un traitement hydrargyrique qui déclencha un ictère, au bout de quelques piqures. — A l'âge de 8 ans, le malade avait reçu un traumatisme de la région pariéto-temporale, blessure qui avait nécessité dans la suite un curettage de l'os. Des éruptions cutanées étaient apparues onze mois avant la consultation ; en même temps des nodules étaient survenus dans la bouche, au cou, dans les aisselles, aux coudes, aux genoux et aux plis palmaires. Le bord libre des paupières présentait des lésions planes. Le malade était, en outre, porteur de quelques nodules sur la face latérale de la tête et les os sous-jacents étaient déprimés. Au surplus, la radiographie révélait quelques lésions osseuses frontales et pariétales.

Les nodules étaient, comme d'habitude, jaunes, du type diabétique ; leur contour avait nettement le caractère inflammatoire. Les nodules des creux axillaires avaient le caractère péri-folliculaire. Partout, on notait de l'hypertrichose. Les cheveux étaient décolorés et soyeux.

L'examen de laboratoire montre que la glycémie était de 0,06 %, le cholestérol du sang à 397 milligrammes par 100 centimètres cubes. Le Bordet-Wassermann était négatif. On n'a pas recherché la présence de pantose. On a ins-

tauré un traitement par injections d'extrait hypophysaire. Ce traitement amena une réduction de la polydipsie et de la polyurie, mais n'eut aucune action sur les lésions cutanées.

Sur ces entrefaites, le malade quitta l'hôpital et mourut 13 mois plus tard. Entre temps, une tumeur s'était développée sur l'éminence frontale et les cheveux avaient commencé à tomber.

A l'autopsie, outre les lésions cutanées déjà décrites, WEIDMAN et FREEMAN constatèrent des altérations considérables dans le foie, dans les poumons, dans les ganglions lymphatiques et dans le cerveau.

Le cœur était normal, mais les poumons étaient le siège d'une congestion passive avec emphysème ; ils présentaient des altérations xanthomateuses. Les ganglions étaient atteints d'hyperplasie. Il existait une cirrhose biliaire avec lésions xanthomateuses massives et diffuses. Le foie était granulomateux et présentait en outre des lésions d'artériosclérose.

Les reins et la rate étaient atteints de simple congestion passive. Le pancréas était hypertrophié et les capsules surrénales atrophiées. L'estomac et les intestins étaient normaux.

Au crâne, il existait de multiples xanthomes. Sur la peau du crâne existaient des xanthomes tubéreux, dont quelques-uns étaient ulcérés. Le cerveau lui-même était envahi par les xanthomes tubéreux (glande pituitaire et tuber cinereum).

La moelle, épinière était normale, et, comme nous l'avons déjà dit, les ganglions lymphatiques étaient hyperplasiques avec nodules hémolympatiques. Enfin, il existait de l'ictère et de l'ascite.

En somme, le malade était porteur de lésions cu-

tanées xanthomateuses disséminées, tubéreuses et planes. Il était atteint de diabète insipide, du fait de l'envahissement xanthomateux du cerveau, ainsi que de cirrhose biliaire, par suite de l'extension du processus morbide au foie. Enfin, il présentait des lésions osseuses xanthomateuses du crâne constatées à la radiographie.

La troisième observation a été publiée par WEIDMAN et STOKES. Il s'agit d'une fillette de 6 ans, porteur de xanthome tubéreux siégeant sur une cicatrice postopératoire.

Dans les antécédents de cet enfant, on note qu'une de ses tantes était diabétique, qu'elle avait deux sœurs bien portantes, que sa mère avait eu une jaunisse pendant sa grossesse. La malade avait, dès sa naissance, été alimentée avec des préparations à la farine jusqu'à l'âge de 7 mois, puis elle avait été nourrie au lait de malt auquel on associait du jus d'orange. Elle tient la tête droite à partir de l'âge de 4 mois, elle s'assoit à 7 mois. La première dent apparaît à 8 mois. Elle commence à marcher à 17 mois. A 20 mois, sa mère remarque qu'elle est toujours altérée et, dès lors, elle absorbe des quantités de lait et d'eau : de deux litres 8 à 3 litres 8 en 24 heures. Poids 12 kilos.

Soif et polyurie la font admettre cinq semaines en observation à l'hôpital.

Outre les xanthomes tubéreux dont elle était porteur, la malade était atteinte de forme éruptive de xanthome appartenant à la xanthomatose secondaire due à la lipémie. Le cholestérol du sang était augmenté (1.030 milligrammes). Enfin, la malade, outre qu'elle présentait un diabète insipide, était atteinte de cirrhose biliaire avec gros foie.

Elle quitte l'hôpital pour entrer dans une clinique de Pensylvanie où le diagnostic antérieur est confirmé. On

note, en outre, des lésions de la muqueuse buccale et on constate la présence du microbe de VINCENT.

Pendant son séjour à la clinique, la malade commence à perdre ses dents. L'examen clinique fut poussé, car on songeait à la maladie de CHRISTIAN-SCHÜLLER (diabète insipide et perte de dents), mais l'absence d'exophtalmose et l'examen radiographique négatif du crâne firent éliminer cette affection.

Il s'agit en l'espèce d'une malade atteinte de la maladie xanthomateuse cutanée, avec lésions cérébrales du même ordre siégeant sur la glande pituitaire et le tuber cinereum (diabète insipide) et avec perte des dents due à l'envahissement xanthomateux des racines.

Mais, dans les cas décrits par ces trois auteurs, il s'agissait surtout d'enfants (WEIDMAN et FREEMAN, WEIDMAN et STOKES) ; dans notre observation il s'agit d'une adulte.

Les lésions cliniques décrites présentaient le cadre incomplet de la maladie xanthomateuse avec des déformations osseuses analogues à celles que l'on constate dans la maladie de SCHÜLLER-CHRISTIAN (dysostose hypophysaire).

Les lacunes osseuses étaient creusées en pleine diaphyse, dans les os plats, dans les os du crâne (dans le cas de WEIDMAN-FREEMAN) et aux dents (dans le cas de WEIDMAN-STOKES). Il y avait ostéopathie, mais il n'existait pas d'ostéo-arthropathie.

### Diagnostic positif

Ce diagnostic repose sur divers éléments que nous allons analyser, les uns beaucoup plus importants que les autres.

1<sup>o</sup> *Syndrome clinique.* — Notons d'abord, en ce qui concerne le syndrome clinique, qu'il n'existe aucun état infectieux, l'apyrexie étant de règle. Il n'y a pas d'atteinte de la synoviale ; le rhumatisme est primitivement osseux. Seules sont à noter, à l'origine, les douleurs pongitives exécruciantes du médius droit.

2<sup>o</sup> *Aspect radiologique.* — En revanche, l'aspect radiologique revêt ici un caractère de premier plan, ainsi que les clichés radiographiques, que nous devons à l'obligeance du docteur LAYANI le démontrent surabondamment.

La série des radiogrammes pris depuis le début de la maladie permet de suivre l'évolution des lésions osseuses bien analysées dans l'observation.

Très superficielles au début, car on note seulement une légère diminution des interlignes des phalanges, interlignes quelque peu frangées, elles ne tardent pas à s'accuser très rapidement. Elles peuvent toutefois paraître banales, puisqu'elles affectent encore les allures d'une simple arthrose ou d'une polyarthrite dégénérative peu étendue. Et cependant c'est à ce moment précis qu'il importerait de faire un diagnostic précoce, qu'il conviendrait de pra-

tiquer la recherche et la découverte des signes d'imprégnation lipidique générale ; dès cet instant, en effet, le traitement radiothérapique bien dosé pourrait, sans doute, amener une heureuse sédation.

Les lésions évoluent. Au bout de quelques mois, les vacuoles creusent et érodent les épiphyses articulaires voisines de la première et de la deuxième phalanges de la tête des métacarpiens (fig. 1). Dès cet instant, l'image, par endroits, donne à penser à la goutte et c'est là un caractère qui ne saurait être trop souligné.

Mais dix ans plus tard, en février 1936, l'affection a complètement changé de caractère. En effet, les métacarpiens ont, dès lors, complètement disparu à leur extrémité et les fragments osseux qui en subsistent paraissent coiffés par l'épiphyse voisine (fig. 2). C'est là un fait anormal qui ne se rencontre jamais au cours d'une polyarthrite goutteuse.

Quant au massif carpien, il est agglutiné en une masse uniforme. En dehors de ces zones profondément altérées, la trame osseuse a conservé sa structure et son opacité normales.

En juillet 1936, l'affection a franchi une nouvelle étape ; l'ostéolyse diffuse apparaît, les phalanges et les métacarpiens ne sont plus représentés que par des sortes de fûts tronqués (fig. 3).

Dès lors le processus destructeur s'amplifie et la figure 4, dont le cliché date de décembre 1937, montre qu'il n'existe plus que l'ombre du squelette acromélique. La styloïde cubitale est détachée de son épi-

physe, qui, elle-même, a presque totalement disparu.

Les mêmes altérations destructives frappent les pieds (fig. 5 et 6). Les grosses articulations elles-mêmes subissent le même sort que celui qui avait précédemment frappé les segments acroméliques (fig. 7 et 8).

De vastes plages d'ostéolyse annoncent la désintégration des têtes humérales. Toutes les épiphyses se désagrègent les unes après les autres ; celles du coude à leur tour disparaissent. Enfin, les diaphyses des os longs se tignent elles-mêmes de lacunes plus ou moins vastes ; elles prennent un aspect vermoulu qui montre l'intensité et la malignité du processus morbide à sa phase terminale.

Nous signalons ce fait remarquable que le crâne, le bassin, les omoplates, peut-être aussi les vertèbres restent indemnes au milieu de cette désagrégation générale et ne présentent aucune trace radiologique de dépôt lipidique. L'épreuve photographique n° 9 montre avec un relief saisissant l'aspect des mains en novembre 1936. Ce ne sont pas des mains de rhumatisante et c'est là le trait principal qui avait frappé le docteur LAYANI lors de son examen. Petites, considérablement raccourcies avec des doigts capitonnés, ces mains étaient pourvues d'une laxité anormale, véritables mains de polichinelle qu'expliquent les radiographies précédentes.

3° *Syndrome humoral*. — En bref, les modifications humorales résident dans l'augmentation consi-

dérable des lipides, d'une part, de la cholestérine, d'autre part. En outre, des signes de profonde altération hépatique se manifestent dans cette affection :

A) *Lipides*. — Chez la malade du docteur LAYANI, l'augmentation du taux des lipides semble avoir été progressif.

Dans les fiches antérieures, aux constatations faites par notre Maître, aucune mention n'est faite en ce qui concerne ces lipides.

En décembre 1936, leur taux était de 40 gr. 80<sup>o</sup>/100.

Il continue à s'élever régulièrement pour atteindre, six mois plus tard, le taux maximum de 48 gr. 80, malgré qu'un régime pauvre en cholestérol ait été appliqué.

B) *Cholestérol*. — Parallèlement, le taux du cholestérol était de 2 gr. 94 (décembre 1928), de 2 gr. 30 en décembre 1929, de 4 gr. 50 en 1932 ; en décembre 1936, il a passé à 10 gr. 75, et en juin 1937, il atteignait le taux de 13 gr. 44.

A la période terminale de la maladie, malgré l'état cachectique de la malade, les lipides étaient encore élevés, puisqu'ils étaient au taux de 30 gr. 25, alors que celui de la cholestérine totale était de 8 grammes.

Ce sont là les chiffres les plus hauts constatés au cours de lipidémies primitives.

A noter que l'étude du cholestérol a amené à cette constatation que le taux de la fraction éthérifiée a toujours été proportionnellement plus faible que celui du cholestérol libre (cf. tableau I. Étude Humorale). Ainsi, le rapport du cholestérol éthérifié au

|                                           | 4 DÉCEMBRE<br>1928 | 26 NOVEMBRE<br>1929 | 5 DÉCEMBRE<br>1935 | 23 DÉCEMBRE<br>1936 | 31 DÉCEMBRE<br>1936 | 13 MARS<br>1937 | 26 AVRIL<br>1937 | 16 JUIN<br>1937 | 29 SEPTEMBRE<br>1937 | 10 DÉCEMBRE<br>1937 | 4 FÉVRIER<br>1938 | NORMALES      |
|-------------------------------------------|--------------------|---------------------|--------------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------|-----------------|----------------------|---------------------|-------------------|---------------|
| M <sup>me</sup> A...                      | gr.                | gr.                 | gr.                | gr.                 | gr.                 | gr.             | gr.              | gr.             | gr.                  | gr.                 | gr.               | gr.           |
| Lipides totaux.                           | "                  | "                   | "                  | "                   | "                   | "               | "                | "               | "                    | "                   | "                 | 5 à 6         |
| Cholestérol total.                        | 2,94               | 3,30                | 4,50               | 40,80               | 42,70               | 45,20           | 47,75            | 48,80           | 38,27                | 29,02               | 30,25             | 4,50 à 4,80   |
| Cholestérol libre.                        | "                  | "                   | "                  | 10,75               | 11,60               | 13,52           | 14,42            | 13,44           | 40,50                | 7,80                | 8,15              | 0,35 à 0,50   |
| Cholestérol éthérifié.                    | "                  | "                   | "                  | "                   | "                   | "               | "                | "               | 6,61                 | 6,11                | 6,11              | 1,10 à 1,40   |
| Rapport Chol. éthérifié                   | "                  | "                   | "                  | "                   | "                   | "               | "                | "               | 3,89                 | 1,69                | 1,59              |               |
| Rapport Chol. total                       | "                  | "                   | "                  | "                   | "                   | "               | "                | "               | 0,37                 | 0,21                | 0,19              | 0,73          |
| Lipides phosphorés (évalués en lécithine) | "                  | "                   | "                  | "                   | "                   | "               | "                | "               | 7,88                 | 6,34                | "                 | 1,45 à 1,40   |
| Bilirubine :                              | "                  | "                   | "                  | "                   | "                   | "               | "                | "               | 0,45                 | 0,42                | "                 | 0,008 à 0,016 |
| Chérol.                                   | "                  | "                   | "                  | "                   | 0,058               | "               | 0,16             | 0,16            | 1/12.000             | 1/16.000            | "                 | 1/40.000      |
| Fouchet.                                  | "                  | "                   | "                  | "                   | 1,25.000            | "               | 0,042            | 0,15            | 0,16                 | 0,096               | "                 | 0             |
| Acide cholalique.                         | "                  | "                   | "                  | "                   | 0,12                | "               | 69,50            | 69,65           | 69,60                | 72,35               | 73,20             | 74 à 78       |
| Protides.                                 | "                  | "                   | "                  | "                   | 73,30               | 75,65           | 69,50            | 69,65           | "                    | 31,00               | 31,00             | 40 à 45       |
| Sérine.                                   | "                  | "                   | "                  | "                   | "                   | 34,35           | 23,00            | 31,08           | "                    | 34,55               | 42,20             | 30 à 35       |
| Globulines.                               | "                  | "                   | "                  | "                   | "                   | 44,30           | 36,50            | 38,47           | "                    | 40,80               | "                 |               |
| Rapport Globulines                        | "                  | "                   | "                  | "                   | "                   | 0,70            | 0,63             | 0,80            | "                    | 0,77                | 0,73              | 1,50 à 1,80   |
| Euglobulines (Howe).                      | "                  | "                   | "                  | "                   | "                   | "               | 5,42             | "               | "                    | "                   | 2,94              | 1 à 2         |
| Glycémie.                                 | "                  | "                   | "                  | "                   | "                   | "               | 1,14             | "               | "                    | "                   | "                 | 1 à 1,20      |
| Urée (hypobromite).                       | 0,28               | 0,16                | "                  | 0,41                | "                   | "               | 0,34             | 0,34            | 0,42                 | 0,42                | 0,35              |               |
| Urée (xanthidrol).                        | "                  | "                   | "                  | "                   | "                   | "               | "                | "               | "                    | "                   | 0,246             |               |
| Azote total.                              | "                  | "                   | "                  | "                   | "                   | "               | "                | "               | "                    | "                   | 0,293             | 0,23          |
| Azote résiduel.                           | "                  | "                   | "                  | "                   | "                   | "               | "                | "               | "                    | "                   | 0,178             | 0,11          |
| Rapport $\frac{NU}{NT}$ (p. 400)          | "                  | "                   | "                  | "                   | "                   | "               | "                | "               | "                    | "                   | 39,2              | 51 à 53       |
| Acide urique.                             | 0,052              | 0,044               | "                  | "                   | "                   | "               | "                | "               | "                    | "                   | "                 | 0,095 à 0,105 |
| Calcium.                                  | 0,101              | "                   | "                  | 0,095               | "                   | "               | "                | "               | "                    | "                   | "                 | 0,028 à 0,035 |
| Phosphore inorganique                     | 0,428              | "                   | "                  | 0,032               | "                   | "               | 0,039            | "               | "                    | "                   | "                 | 3 à 5         |
| Phosphatases (Un. B.).                    | "                  | "                   | "                  | "                   | "                   | "               | 40,2             | "               | 38,3                 | 46,7                | "                 |               |
| Acide oxalique.                           | — de 0,002         | "                   | "                  | "                   | 42,6                | "               | "                | "               | "                    | "                   | "                 |               |

## II. — Étude des urines.

|                                     | 20 AVRIL<br>1937 | 16 JUIN<br>1937 | 29 SEPTEMBRE<br>1937 | 2 DÉCEMBRE<br>1937 | 5 FÉVRIER<br>1938 | 3 MARS<br>1938 |
|-------------------------------------|------------------|-----------------|----------------------|--------------------|-------------------|----------------|
| Volume . . . . .                    | 1 540 c. c.      | "               | "                    | 850 c. c.          | "                 | "              |
| Densité . . . . .                   | 1 006 c. c.      | "               | "                    | 1 008 c. c.        | 1 009 c. c.       | 1 013          |
| Urée (par litre) . . . . .          | 5 gr. 70         | "               | "                    | 10 gr. 96          | 6 gr. 90          | "              |
| Urée (par 24 heures) . . . . .      | 5 gr. 69         | "               | "                    | 9 gr. 31           | "                 | "              |
| Phosphore (par litre) . . . . .     | 0 gr. 46         | "               | "                    | "                  | "                 | "              |
| Phosphore (par 24 heures) . . . . . | 0 gr. 70         | "               | "                    | "                  | "                 | "              |
| Calcium (par litre) . . . . .       | 0 gr. 082        | "               | "                    | "                  | "                 | "              |
| Calcium (par 24 heures) . . . . .   | 0 gr. 126        | "               | "                    | "                  | "                 | "              |
| Albumine (p. 1 000) . . . . .       | — de 0,03        | 0 gr. 08        | 0 gr. 22             | 0 gr. 07           | 0 gr. 06          | 0 gr. 26       |
| Urobiline . . . . .                 | ++               | ++              | ++                   | ++                 | ++                | +              |
| Pigments biliaires . . . . .        | +                | ++              | ++                   | ++                 | ++                | ++             |
| Sels biliaires . . . . .            | +                | ++              | ++                   | +                  | ++                | ++             |
| Cylindres granuleux . . . . .       | Peu nombreux.    | ++              | Rares.               | 0                  | 0                 | 0              |
| Corps bréiréngents . . . . .        | Néant.           | "               | Néant.               | Néant.             | Néant.            | Néant.         |

## III. — Examens complémentaires.

|                                             | 23 DÉCEMBRE 1936 | 26 AVRIL 1937 | 2 DÉCEMBRE 1937 |
|---------------------------------------------|------------------|---------------|-----------------|
| Globules rouges . . . . .                   | 3 500 000        | 4 450 000     | 3 500 000       |
| Globules blancs . . . . .                   | 10 000           | "             | 10 000          |
| Hémoglobine . . . . .                       | 59 p. 100        | 85 p. 100     | 65 p. 100       |
| Polynucléaires éo-inophiles . . . . .       | 5                | "             | 2               |
| Polynucléaires neutrophiles . . . . .       | 70               | "             | 68              |
| Basophiles (ung-zellen) . . . . .           | 1                | "             | 0,5             |
| Grands mononucléaires . . . . .             | 4                | "             | 3               |
| Moyens mononucléaires lymphocytes . . . . . | 20               | "             | 27              |
| Métamélorocytes . . . . .                   | "                | "             | Quelques.       |
| Anisocytose . . . . .                       | "                | "             | Anisocytose.    |

### 1° Héogrammes :

2° Myélogramme :

18 DÉCEMBRE 1937

|                                       |    |
|---------------------------------------|----|
| Polynucléaires neutrophiles . . . . . | 25 |
| Métamyélocytes . . . . .              | 11 |
| Myélocytes . . . . .                  | 34 |
| Promyélocytes . . . . .               | 2  |
| Lymphocytes . . . . .                 | 12 |
| Monocytes . . . . .                   | 3  |
| Proérythroblastes . . . . .           | 1  |
| Normoblastes . . . . .                | 12 |
| Mégaloblastes . . . . .               | 1  |

Fond épais et non granuleux; G. R. sans lésion appréciable; pas de cellule anormale.

3° Analyse chimique du prélèvement obtenu par ponction osseuse (30 décembre 1937) :

|                      |                                            |
|----------------------|--------------------------------------------|
| Résidu fixe. . . . . | 0 gr. 0127                                 |
| Lipides. . . . .     | 0 gr. 0032.                                |
| Cholestérol. . . . . | 0 gr. 0014, soit 11 p. 100 de cholestérol. |

4° Métabolisme basal (30 décembre 1937) :

= 38,8, soit + 9,2 p. 100.

5° Examen de selles (28 janvier 1938) :

Digestion normale des albumines.  
Insuffisance de digestion des graisses (graisses neutres en quantité notable) et, à un degré moindre, des féculents (nombreuses cellules remplies d'amidon ou d'érythodextrines). Absence de stercobiline et élimination assez notable de bilirubine.

cholestérol total, s'est trouvé inversé. Il est passé de 0,30 à 0,19 pour une valeur normale de 0,60 à 0,75.

C) *Altérations hépatiques.* — Cette inversion du quotient cholestérique ne doit cependant pas être considérée comme une caractéristique de la diathèse xanthomateuse, puisque, dans cette dernière, le rapport cholestérique peut être normal (Guy LAROCHE). L'inversion paraît simplement symptomatique des altérations hépatiques déterminées par la xanthomatose hépato-biliaire.

D'autres signes d'insuffisance hépatique se révèlent. C'est ainsi qu'on constate l'inversion du quotient albumineux S/G qui a pu atteindre le chiffre de 0,63 (1).

Par ailleurs, on note une importante rétention biliaire qui, à l'encontre des observations faites dans l'ictère cholédocien et l'ictère catarrhal, porte, dans l'observation du docteur LAYANI, tant sur les selles que sur les pigments biliaires : 0,15 d'acide cholalique pour 0,16 de bilirubine (2). Il est donc probable que le facteur « rétention » ne jouait qu'un rôle de deuxième plan, au moins au moment où les analyses furent faites. Ce chiffre de 0,15 d'acide cholalique paraît être le plus notable cas de cholalémie signalé au cours des ictères.

Enfin, c'est beaucoup plus à l'insuffisance hépatique que semble devoir être attribuée l'augmenta-

(1) Cf. Tableau : Étude Humorale.

(2) Même référence que ci-dessus.

tion des phosphatases qui a atteint 46,7 U. B., qu'à l'atteinte ostéo-articulaire qui résultait de l'extension des enclaves lipidiques.

En contraste, l'équilibre minéral ne présentait aucun trouble, le chiffre total des protéides demeurait normal, bien que le chiffre d'euglobuline (Howe) fût élevé à 5,42 (16 juin 1937).

Pas davantage, la glycémie ne se montrait atteinte.

Enfin, fait à signaler, malgré le taux élevé des lipides, malgré les signes évidents d'altération hépatique, à aucun moment on n'observa chez la malade des signes de néphrose ou de néphrite, et le rein se montra, tout au moins dans cette observation, d'une tolérance remarquable à l'égard des troubles profonds qui affectaient le métabolisme des graisses, lesquelles semblent constituer la perturbation originelle de cette affection bien définie : la maladie xanthomateuse.

En ce qui concerne les urines, ainsi que les examens complémentaires : hémogramme, myélogramme, analyse chimique du prélèvement obtenu par la ponction osseuse, métabolisme basal et examen des selles, on se reportera utilement au tableau qui suit celui concernant l'étude humorale.

4<sup>o</sup> *Biopsie et Ponction osseuse.* — La nature xanthomateuse de cette affection est directement établie par la ponction osseuse qui permet de retirer des fragments semi-solides, bruns acajou, où le microscope polarisant a révélé la présence de corps biré-

fringents avec croix de polarisation typique dans la position de nicols croisés.

La cellule spumeuse n'a pu, pour des raisons fortuites, être mise en évidence, mais l'analyse chimique d'un des fragments a révélé une telle richesse en lipides et en cholestérol, ainsi que nous l'avons vu, qu'il semble bien que le doute ne soit pas possible, même si l'on faisait table rase de la présence des signes cliniques de la xanthomatose cutanée et viscérale.

A noter, ainsi qu'on a pu le constater dans les tableaux d'hémogramme et de myélogramme, qu'il n'y a pas de trouble hématopoïétique.

Bien que la cellule xanthomateuse n'ait pas été mise en évidence, nous croyons bien faire de la décrire ci-après : (MOREAU-GRIFFITH-FREEMAN).

Dénommée aussi « cellule xanthélasmique de CHAMBARD », il faut envisager son étude sous l'angle morphologique, l'angle chimique et l'angle physique.

a) *Caractères morphologiques.* — Avant toute préparation, le protoplasme se présente sous un aspect granuleux il contient des gouttelettes réfringentes de lipides.

Traité après inclusion à la paraffine, par les dissolvants des graisses, le protoplasme apparaît finement aréolaire ; son aspect est spumeux ou vacuolaire, d'où sa désignation : Schaumzelle ou « foam-cell ».

Cette cellule affecte des contours différents : elle peut être ronde, fusiforme ou polygonale. Son dia-

mètre est de 25 à 30  $\mu$  ; son noyau est le plus souvent excentrique.

Fréquemment multinucléé, le protoplasma de cette cellule peut contenir 15 à 20 noyaux assez pauvres en chromatine. Irrégulièrement répartis dans la masse protoplasmique, ils sont groupés en demi-couronne, en couronne ou en amas.

b) *Caractères chimiques*. — La cellule géante xanthomateuse renferme des lipides qui se composent de graisses neutres d'esters de glycérol et surtout d'esters gras de cholestérol.

Pour mettre en évidence les substances lipidiques intra-cellulaires, il est indispensable de les colorer.

Après fixation au formol et congélation du tissu à examiner, des coupes sont pratiquées et soumises aux colorants suivants : acide osmique, Soudan III, rouge Scarlach, puis montées sur glycérine.

Dès lors, la préparation révèle un contenu lipidique, qui se présente sous la forme soit de fins granules, soit de gouttelettes rondes, soit encore de cristaux en petites baguettes, ou en fines aiguilles amalgamées en tas.

L'acide osmique colore fortement en noir les graisses neutres et les esters du glycérol, lesquels prennent la teinte rouge par l'action du Soudan.

Les esters d'acides gras de cholestérol sont faiblement teintés en brun bistre par l'acide osmique ; ils prennent la teinte rouge orangé par le Soudan III, et la teinte rouge franc par le Scarlach. Ils sont solubles dans le xylol et le chloroforme.

C'est, du reste, pour mettre en évidence les esters du cholestérol que l'on congèle les coupes et qu'on les monte sur glycérine.

A signaler, enfin, qu'on trouve parfois des grains ou cristaux d'hémosidérine, éléments dont la présence témoigne des propriétés de phagocytose.

c) *Caractères Physiques.* — L'examen de la cellule au microscope à prismes croisés de Nicols révèle la présence de corpuscules biréfringents, dont la cause est due à l'anisotropie des esters, des acides gras, du cholestérol.

Tels sont les caractères de cette cellule xanthomateuse dont l'origine est réticulo-endothéliale.

Sa morphologie et la présence des esters, des acides gras, du cholestérol, permettent de poser en toute sûreté le diagnostic histologique de xanthomatose. Et cette cellule existe tant dans les lésions osseuses, que dans les lésions cutanées ou viscérales qui constituent le cadre de la maladie générale : la maladie xanthomateuse.

Il importe de faire le diagnostic différentiel avec d'autres cellules d'origine réticulo-endothéliale comportant également l'inclusion lipidique, pathognomonique des affections étiquetées par Von BOGAERT : Dyslipidoses. Nous avons nommé la maladie de GAUCHER et la maladie de NIEMANN-PICK.

Dans la première, au lieu d'esters d'acide gras de cholestérol, on note la présence de cérasine (Cérobroside). Dans la seconde, le dépôt caractéristique est une lécithine du groupe des phosphatides.

Mais, outre les lésions purement ostéo-articulaires et les modifications biologiques que nous avons signalées, il importe, pour étayer plus sûrement le diagnostic positif de l'affection, de rechercher d'autres éléments puisés dans le contexte clinique de la maladie xanthomateuse. Par ailleurs, en raison des lacunes et des contradictions qui peuvent se relever dans les différents travaux publiés sur le sujet, en raison, aussi, du fait que ces études sont, pour beaucoup, fragmentaires et se trouvent dispersées dans de nombreuses revues, nous pensons qu'il n'est pas inutile, au risque d'allonger notre travail, de présenter ici une vue d'ensemble et en quelque sorte synthétique de cette affection.

## CHAPITRE II

### MALADIE XANTHOMATEUSE

Les manifestations cutanées de la xanthomatose ont été les premières qui ont attiré l'attention des cliniciens ; c'est ainsi que RAYER, dans son traité des maladies de la peau, en 1835, a isolé « des plaques jaunes », qu'ADDISON et GULL, de 1851 à 1869 ont étudié ces mêmes lésions dans le diabète, qu'en 1871 HUTCHINSON signale leur présence au cours d'un ictère.

Enfin, en 1893, TÖRÖK, dans ses mémoires, démontra qu'il existait des xanthomes juvéniles en dehors de toute maladie associée.

L'étude histologique du xanthome a été, comme nous l'avons longuement examiné dans le chapitre précédent, effectuée par CHAMBARD. Sa description de la cellule xanthélasnique reste toujours vraie.

Du point de vue chimique, PINKUS et PICK ont, les premiers, démontré la présence de la cholestérine dans la cellule xanthomateuse. De nombreux auteurs se sont intéressés à cette question, chacun d'eux apportant le tribut de ses recherches et des observations recueillies ; petit à petit, les contours de

cette affection se sont précisés et étendus, et ces auteurs qui avaient été si longtemps frappés, comme nous le savons, par les seules manifestations cutanées, ont été amenés à considérer cette affection comme une maladie générale atteignant non seulement les téguments, mais encore les viscères, le système nerveux central et aussi le squelette.

A l'étranger, ASCHOFF, WALDEYER, VIRCHOW, POENGSEN se sont particulièrement attachés à cette étude.

En France, DOMINICI et l'École de Strasbourg avec PAUTRIER et Georges LÉVY, MASSON, ont dirigé leurs recherches sur les rapports qui existent entre la cellule de LANGERHANS et la cellule xanthomateuse.

Le Professeur CHAUFFARD et ses collaborateurs : GUY LAROCHE, BRODIN, GRIGAUT, de BEURMANN et COYON ont mis en lumière les rapports qui existent entre la cholestérinémie et le xanthome. Justin BESANÇON fait intervenir un processus de dyscholestérolémie.

Enfin, un travail fort complet, tant au point de vue clinique, histologique et biologique, a été effectué par THANNHAUSER, de Philadelphie, qui dans une monographie très complète parue en 1938, a publié de nombreuses observations et s'est fait le solide défenseur de la théorie tissulaire de la xanthomatose.

La xanthomatose peut se localiser sur tous les points de l'économie ; nous décrirons ses manifestations cutanées et viscérales, ses localisations sur le système nerveux central et ses manifestations osseuses.

## I. — Manifestations cutanées

Quoique les lésions cutanées présentent, à peu de choses près, une morphologie histologiquement analogue entre elles, leur aspect microscopique est très différent. Ces lésions se distinguent par leur siège, leur couleur et leur forme. Il est de première importance de connaître leurs diverses variétés, pour cette raison que leur caractère permet parfois de prévoir l'existence d'autres localisations viscérales ou osseuses dans les autres tissus, dans les viscères et dans les os. Nous allons examiner chacune de ces variétés :

*Xanthélasma*. — Il s'agit en l'espèce d'un infiltrat cutané. Ce xanthélasma est constitué par une ou plusieurs taches planes ou légèrement saillantes, de coloration jaune chamois. Ces taches peuvent être punctiformes, mais plus généralement elles s'étalent en grands placards qui encerclent la paupière.

Le xanthélasma peut être généralisé et siéger en placards plus ou moins larges sur les différentes parties du corps. Sa couleur va du jaune chamois au beurre frais. Rarement, il existe à l'état pur ; généralement il s'associe au xanthome tubéreux et aussi au xanthome des tendons.

*Xanthome tubéreux*. — C'est une formation nodulaire siégeant dans la peau. Ces nodules sont parfois isolés, parfois en petits groupes, mais confluent. Leur forme est irrégulière, leur volume va de la grosseur d'un pois à celle d'un marron. Leur siège d'élection

réside sur les surfaces d'extension des membres supérieurs et des membres inférieurs, tout particulièrement aux coudes, aux genoux, aux fesses, au coccyx, en somme au niveau des points de pression. Leur surface est hyperkératosée. Leur couleur est jaune ou « carotte ». Ces nodules sont indolores, ils sont fermes au toucher et sont mobiles sur le plan profond.

S'ils siègent au niveau d'une articulation, ils peuvent envahir les tissus sous-jacents, en l'espèce les ligaments et les tendons. Le xanthome tubéreux peut être localisé ou généralisé. S'il est généralisé, la peau est criblée de tubercules plus ou moins saillants ; en outre, les plis cutanés sont souvent marqués de dépôts linéaires, de couleur jaune beurre frais ou carotine. Les plis des doigts, des lignes de la main, du coude et du jarret sont particulièrement colorés.

Le xanthome tubéreux envahit exceptionnellement la muqueuse de la bouche et du larynx. C'est là un des caractères qui le différencie du xanthome disséminé. Il peut accompagner un diabète simple (envahissement du pancréas par le tubercule xanthomateux), sans constituer pour cela le classique xanthome diabetorum. Enfin, il peut se combiner avec le xanthome plan, le xanthome de l'endocarde, des vaisseaux, du foie et du pancréas.

Une telle affection va habituellement de pair avec une augmentation des graisses du sang, des esters du cholestérol en particulier, et des monoamino-phosphatides.

*Xanthome tendineux.* — Cette variété de xanthome affecte les gaines tendineuses et les tendons. CALCOTTEROX, en 1879, en Angleterre, et CARRY, en France, ont, les premiers, publié des observations de malades porteurs de xanthome ayant ces localisations. Un grand nombre d'auteurs se sont occupés de cette question et F. YUNG et HARRIS, en particulier, ont démontré que le xanthome fait partie intégrante du tendon. Cette affection a une prédilection pour le tendon patellaire, pour les tendons extenseurs de la main et pour ceux du poignet. Dans la littérature, on mentionne des cas de xanthome tendineux congénital. En général, cette affection survient chez des sujets jeunes, mais l'âge mûr n'en est point exempt.

On a noté l'influence de l'hérédité, plusieurs membres d'une même famille présentant les symptômes de cette affection.

Au point de vue histologique, le xanthome tubéreux et le xanthome tendineux sont constitués par des cellules xanthomateuses isolées ou groupées dans le tissu granulomateux, avec fibroblastes et cellules exsudatives.

Au point de vue clinique, on constate les mêmes modifications que celles que nous avons signalées pour le xanthome tubéreux.

*Xanthome disséminé.* — Jusqu'en 1936, cette forme était confondue avec les autres manifestations xanthomateuses : xanthome tubéreux principalement, xanthome plan et xanthome diabetorum. C'est grâce aux travaux de POLANO (1936) et MONTGOMERY

(1937) et surtout de THANNHAUSER que cette variété a été individualisée.

Précédemment, VIRCHOW l'avait décrit sous le nom de « xanthome multiplex molluscum lipoïde ». Des photographies publiées à l'appui montrent les localisations de cette affection au creux poplité, au pli du coude et sur les surfaces de flexion. Leur couleur est jaune citron dans les formations récentes, brun foncé et acajou dans les formations plus anciennes. Leur surface a parfois un reflet métallique. Stephen MACKENZIE, en 1882, décrit ces lésions sous le nom de : Cas de Xanthélasma congénital. Dans sa description, il précise que les éléments sont légèrement surélevés, doux au toucher et lisses, de couleur jaune citron et chamois. Ils se groupent en rangée ou en ligne. Leur forme est irrégulière, leur grosseur varie d'une tête d'épingle à un pois. A l'abdomen et au cou, ils ont un aspect confluent, mais en réalité ils sont séparés par des sillons. Les lésions, quand elles siègent sur les surfaces découvertes, sont d'une couleur plus foncée. Au palper, ils glissent sous la peau qui les recouvre. MACKENZIE affirme que ces éléments peuvent siéger sur tout le corps, sauf au visage... Enfin, TURNER, DAVIDSON et WHITE ont brossé du xanthome disséminé un tableau complet, mais sensiblement différent des examens précédents.

Pour ces auteurs, il s'agit de papules de 1 à 4 millimètres en diamètre, dont la couleur varie du jaune doré au chocolat foncé. Elles siègent sur tout le corps, particulièrement au coude, au creux axillaire, le long

des bras, sur les faces d'extension et de flexion, sur l'abdomen, la face latérale des cuisses, le pli des aines et les fesses. Les muqueuses de la bouche, du pharynx, de la glotte et de l'épiglotte, du larynx (avec des signes de sténose concomitants), comme aussi la cornée et la sclérotique peuvent être également atteintes. On a noté des éléments pathologiques sur la muqueuse des bronches.

Le xanthome disséminé va de pair avec des lésions osseuses, avec des lésions du cerveau (diabète insipide), de la dure-mère, de la moelle épinière, des poumons et des plèvres.

L'histologie est la même que pour le xanthome tubéreux et pour le xanthome tendineux.

Du point de vue chimique, le taux du cholestérol est normal ou légèrement élevé. Les mono et diaminophosphatides sont normaux, parfois légèrement abaissés.

*Forme éruptive du xanthome (Xanthome diabeticorum).*

ADDISON et GULL, ont, les premiers, décrit le xanthome diabeticorum dans leur travail sur le diabète. Cette modalité est constituée par des lésions papulo-pustuleuses dues à la lipémie.

Nous attirons tout spécialement l'attention sur ce fait que cette forme n'est nullement spécifique des maladies xanthomateuses, car on la constate au cours de toutes les lipémies, et en particulier pendant l'évolution d'un diabète s'accompagnant de lipémie.

Ces formations papulo-pustuleuses sont encerclées par une étroite zone rose inflammatoire. Elles siègent sur tout le corps, sauf dans les plis cutanés. Leur grosseur varie d'une tête d'épingle à un grain de blé. Elles sont généralement dispersées, ne prennent jamais l'aspect de grappes verruqueuses ; elles ne sont jamais pédiculées. Parfois elles sont confluentes, par opposition à celles du xanthome disséminé qui, comme leur définition l'indique, sont toujours isolées.

Ces lésions sont constituées par une partie supérieure de couleur jaune, reposant sur une base rouge. Au cours de l'évolution de la maladie, cette base peut devenir violette ou marron. Un observateur mal averti pourrait prendre ces lésions pour des formations pustuleuses, mais si on ponctionne la partie supérieure de l'élément et qu'on le presse, on fait sourdre du sang et du sérum blanc.

Un caractère important de cette formation réside dans son instabilité ; en effet, suivant la variation de la quantité de lipides dans le sang, elle apparaît, disparaît pour réapparaître encore. L'examen histologique a été effectué par le docteur MAJOR. A la coupe, les lésions présentent des signes d'inflammation. Le chorion est épaissi, on note de l'hyperkératose. Par endroits, on note une infiltration de cellules rondes. Le processus fibrosant se développe. Quant aux cellules xanthomateuses, elles ont été découvertes avec beaucoup de difficultés.

## II. — Manifestations viscérales

Les organes le plus fréquemment atteints par la maladie xanthomateuse sont le foie et les voies biliaires, l'appareil cardio-vasculaire et les ganglions lymphatiques. On note aussi des altérations de la rate et du pancréas.

*Syndrome hépato-biliaire xanthomateux et ictère.*  
RAYER, en 1835, découvre quelques symptômes de cette maladie à l'occasion d'une étude du xanthélasma (plaques jaunâtres des paupières). ADDISON et GULL, en 1850, sous l'étiquette de « Vitisplasma planum et tuberosum » décrivent cette affection, qui se caractérise par l'association du xanthome cutané, de l'ictère et de la cirrhose.

En France, CHAMBARD, BAZIN et BESNIER constatent la localisation hépatique du xanthome. BALZER s'oriente vers l'origine infectieuse. Par contre, HARDAWAY pense à la diathèse xanthomateuse et il attribue l'origine de l'ictère à la formation de dépôts xanthémateux dans les canaux biliaires.

En 1900, CHOVSTEK suggère que xanthélasma et ictère relèvent du même processus morbide.

Le syndrome hépato-biliaire se caractérise par un ensemble de symptômes constants :

- 1<sup>o</sup> hépatomégalie,
- 2<sup>o</sup> splénomégalie,
- 3<sup>o</sup> ictère chronique au long cours, parfois oscillant,

avec des poussées qui peuvent durer quinze jours et plusieurs mois.

Il existe, d'autre part, les manifestations cutanées xanthomateuses (xanthomes tubéreux et plan) qui se révèlent postérieurement à l'apparition de l'ictère. Enfin, l'examen biologique établit l'hypercholestérinémie avec inversion du rapport du cholestérol libre sur les esters du cholestérol. Le taux de la bilirubine est élevé. On a vu que notre observation reproduisait fidèlement ce type clinique.

Au point de vue histologique, CHOVSTEK a démontré qu'il existait des amas de cellules xanthomateuses dans le tissu hépatique. Cette néoprolifération entraîne la destruction du tissu noble du foie et la production, par substitution, de tissu conjonctif cicatriciel, d'où l'aspect cirrhotique du foie.

THANNHAUSER a repris la question sous un angle différent. Pour lui, c'est l'envahissement xanthomateux des parois des canaux biliaires qui se traduit par l'épaississement de ces parois dont l'aboutissant est l'obstruction biliaire des canaux. Ce dysfonctionnement des canaux biliaires crée le syndrome hépato-biliaire, et, secondairement, l'ictère par rétention.

*Appareil cardio-vasculaire.* — Toutes les parties du système circulatoire peuvent être atteintes par le processus xanthomateux. Les lésions frappent par ordre de fréquence l'aorte, les coronaires et l'endocarde ; mais le système artériel périphérique (fémorale, humérale) peut être le siège d'artérite obli-

térante, comme aussi les ramuscules superficiels peuvent présenter des artériolithes, et il n'est pas rare de constater l'apparition d'ulcérations cutanées résultant de ces localisations (SCHMITTE).

POENGSEN, en 1887, signale les lésions xanthomateuses de l'aorte chez un garçon de huit ans. LENZEN et KNAUSS, en 1889, ont pratiqué l'autopsie d'une fillette de 11 ans, qui, pendant sa vie, était porteur de xanthomes plan, tubéreux et des gaines tendineuses. Cette enfant, morte d'une affection intercurrente, présentait un souffle systolique mitral rude. A l'ouverture du cœur, on constata l'envahissement xanthomateux de la valvule mitrale et des valvules de l'artère pulmonaire. D'autre part, l'aorte et les coronaires présentaient des taches xanthomateuses et des xanthomes oblitéraient partiellement ces vaisseaux, simulant un néoplasme. La sœur de cette malade était elle-même atteinte de maladie xanthomateuse. ARNING, LOW et HESS (1934) insistent sur le caractère familial du xanthome de l'endocarde qu'ils ont observé chez les enfants, et la littérature médicale signale des cas d'angine de poitrine mortels ayant frappé des sujets âgés de 20 à 35 ans.

D'autres organes encore peuvent être atteints par le processus xanthomateux. En ce qui concerne la rate nous avons vu que quand le foie était hypertrophié, il y avait en même temps splénomégalie. Mais cet organe peut être atteint isolément au cours d'une lipémie, et SCHULTZ, en 1919, a signalé l'hyperplasie des cellules lipoidiques de la rate, conco-

mitante avec une atteinte similaire du foie chez un sujet diabétique.

Le pancréas peut être lui-même envahi par le xanthome tubéreux ou par des amas xanthomateux, générateurs du diabète.

Les muqueuses de la bouche, du larynx, du pharynx, de l'épiglotte, et même des bronches, ne sont pas exemptes de l'imprégnation xanthomateuse. Pas davantage la plèvre et le poumon. Ce dernier, à l'examen radiographique donne, quand il est atteint, une image analogue à celle de la tuberculose miliaire. A l'autopsie, les coupes pratiquées démontrent la présence de cellules xanthomateuses.

Il y a lieu de noter en outre que les ganglions lymphatiques, suivant l'expression de THANNHAUSER, sont le siège de « nids » de cellules xanthomateuses, qu'il s'agisse de groupe hypercholestérinémique ou de groupe normocholestérinémique.

VAN BOGAERT s'est livré avec ses collaborateurs à une étude détaillée du syndrome lipidique tant dans les humeurs (sang, urines, etc...), que dans les tissus.

Le sang et les urines ne révélaient en rien les profondes perturbations qui affectaient le métabolisme lipidique dans l'intimité des tissus. Nous aurons à revenir sur ce point dans l'étude pathogénique.

### III. — Localisations sur le système nerveux central

En dehors de la localisation classique du xanthome au niveau de l'hypophyse et du tuber cinereum se

traduisant cliniquement par l'existence du diabète insipide, ainsi qu'on le note dans le syndrome HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN, on a constaté les atteintes du processus xanthomateux sur d'autres parties de l'encéphale et de la moelle.

Grâce aux travaux de VAN BOGAERT « une forme cérébrale de la cholestérinose généralisée » a été mise en lumière. Cet auteur publie, avec deux cas parsonnels, trois observations émanant de SCHÜLLER, REDLICH, CHIARI I, de VLAVIANOS, CHIARI II, de CHESTER, KUGEL et DAVISON et d'autres cas moins nets, en vérité, émanant d'auteurs différents. Les manifestations d'atteinte cérébro-médullaire se traduisent par un complexe ainsi constitué : paralysie avec hyperéflexie tendineuse, double syndrome pyramidal, ataxie plus ou moins accusée, suivant les cas, et syndrome bulbaire évolutif. Les troubles sensitifs peuvent manquer, et d'un cas à l'autre, c'est tantôt la nuance spasmodique, tantôt la nuance cérébelleuse qui est à l'avant-plan (VAN BOGAERT).

En outre, à ces phénomènes morbides se surajoutent des manifestations de dysfonctionnement glandulaire et en particulier de l'hypophyse. Ces manifestations consistent en : aspect adiposogénital, nanisme, infantilisme, acromégalie, hypogénitalisme, sénilité précoce, apparition de sclérose polyendocrinienne. Les lésions qui sont soit focales, soit systématisées sont symétriques et ont pour siège, outre l'hypophyse et le tuber cinereum, les pédoncules cérébraux, le pallidum, les pédoncules cérébelleux,

la substance blanche occipitale et les cordons médullaires.

Histologiquement, ces lésions sont constituées par un dépôt lipidique qui se présente sous trois formes : cellule xanthomateuse, cristaux de cholestérine intra ou extra-cellulaires et imprégnation diffuse du tissu conjonctif.

Le stroma du tissu intéressé réagit proportionnellement à l'importance du dépôt. La réaction inflammatoire est minime. Dans le cerveau, cette réaction est gliale et macrogliale. Les dépôts sont focaux ou systématisés à un organe.

Nous verrons plus loin l'importance de ces constatations anatomiques quand nous aurons à discuter de la pathogénie xanthomateuse.

#### IV. — Manifestations osseuses

Déjà en 1884, ainsi que nous l'avons rapporté précédemment, HARDAWAY signale chez son malade atteint de xanthome cutané des lésions osseuses, trouvaille d'autopsie qui l'intriguèrent fort et qui l'amenèrent à faire des recherches sur ce point. Une seule observation de COLCOTT-FOX confirma son impression.

Depuis cette époque, la littérature médicale s'est enrichie de nombreuses observations où l'atteinte des os par le processus morbide xanthomateux est mise en lumière cliniquement, radiologiquement et par les examens histologiques et chimiques.

L'étude des modifications porte, par première intention, sur les lésions osseuses du crâne. HAND, en 1893, sous l'étiquette de « Polyurie et tuberculose » décrit l'aspect pathologique de l'affection qui sera appelée plus tard : Syndrome HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN, mais ils lui attribuent une origine tuberculeuse. KAY, en 1905, dans son article sur « l'Hydrocéphalie acquise avec atrophie des os, exophtalmie et polyurie » a le mérite d'avoir groupé la triade symptomatique : exophtalmie, lacunes osseuses et polyurie (diabète insipide). Mais comme HAND, il attribue à ce syndrome l'origine tuberculeuse.

En 1915, SCHÜLLER étudie radiographiquement « les lacunes particulières du jeune âge ». En 1919, CHRISTIAN résume les manifestations de cette affection sous la désignation de « syndrome inhabituel du dyspituitarisme ». La nature xanthomateuse de cette affection a été dénommée par ROWLAND, en 1928, dans son travail « Xanthomatose et système réticulo-endothélial, corrélation d'un groupe non identifié de cas décrits comme lacunes dans les os membraneux, exophtalmie et diabète insipide (syndrome de CHRISTIAN) ».

Les lésions lacunaires siègent sur les os du crâne et les cavités orbitaires. Elles frappent principalement les enfants, mais on peut les constater chez les adultes.

Au point de vue histo-chimique, EPSTEIN, LORENZ, HERMANN VON CHIARI ont constaté la présence de cellules xanthomateuses ; ils ont noté l'augmenta-

tion du cholestérol et des esters de cholestérol (1).

Cependant, GLOBIG, SCHOTTE, SPARROW et FETTER ont trouvé des lésions lacunaires crâniennes en dehors de tout syndrome HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN. Ce fait a été confirmé par FOLKE HENSCHEN en 1931. Suivant cet auteur, le syndrome HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN ne serait qu'une forme complète, particulièrement riche en symptômes d'une xanthomatose généralisée, mais il ne constituerait pas une entité morbide distincte. Ce point de vue est entièrement partagé par THANNHAUSER. De même, FOLKE HENSCHEN émet cette opinion que la triade symptomatique de HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN peut être dissociée, en ce sens que les lésions osseuses peuvent se manifester avec l'exophtalmie, sans coexistence du diabète insipide, qu'inversement elles peuvent s'accompagner de diabète insipide en l'absence de toute exophtalmie, et qu'enfin les lésions osseuses elles-mêmes peuvent ne pas être limitées aux os du crâne, mais bien atteindre le squelette tout entier.

*Xanthomatose osseuse sans lésions crânio-hypophysaires.* — Il existe une vingtaine d'observations établissant des localisations xanthomateuses sur des os autres que le crâne (Thèse de HABIB inspirée par notre maître le D<sup>r</sup> LAYANI). Par ordre de fréquence, ce sont les os longs qui sont le plus souvent atteints, et parmi eux, le fémur dans la partie supérieure de sa

(1) Nous ne nous étendrons pas plus longuement sur la maladie de SCHULLER-CHRISTIAN dont on trouvera une très belle mise au point dans le travail de MOREAU (*Arch. Franco-Belges de Chirurgie*).

diaphyse, puis l'humérus, le tibia, le radius, le péroné, la clavicule, le cubitus et les phalanges. La lésion siège toujours au niveau de la diaphyse. Ce n'est que rarement et secondairement que l'épiphyse est touchée. Les os plats peuvent être également envahis par le processus morbide. Par ordre de fréquence, l'os iliaque et le crâne sont plus souvent atteints. Étant donné, ainsi que nous venons de le voir, que le fémur est le siège le plus fréquent de la lésion xanthomateuse, il importe, dans tous les cas où cette affection est soupçonnée, de procéder, systématiquement à la radiographie de cet os. Suivant une statistique de MOREAU, les hommes seraient plus souvent touchés que les femmes.

En général, le malade vient consulter son médecin pour une gêne des mouvements d'un membre ou d'un segment de membre. Parfois, il a constaté une tuméfaction osseuse ou une douleur localisée. Il y a lieu de noter que souvent, comme nous l'avons du reste signalé dans l'étude du xanthome cutané, la lésion survient en une région ayant été le siège d'un traumatisme. Dans certains cas où la notion de traumatisme n'existait pas, le diagnostic a pu s'orienter vers l'hypothèse d'une tumeur maligne (cf. thèse HABIB). La présence de lésions xanthomateuses cutanées et notamment de la variété disséminée donnera une précieuse indication.

Si les lésions osseuses sont généralisées, elles peuvent être confondues avec l'ostéite fibro-kystique de RECKLINGHAUSEN, et d'autant plus que les images

radiologiques présentent dans l'une et l'autre affection une analogie troublante.

En somme, le diagnostic positif repose sur un ensemble d'éléments différents : biopsie, syndrome humoral, radiographies, et enfin sur la concomitance d'autres lésions xanthomateuses.

a) *Biopsie*. On note la présence de la cellule xanthomatique de CHAMBARD sur le caractère de laquelle nous ne reviendrons pas.

b) *Syndrome humoral*. La cholestérine totale est normale ou légèrement augmentée. Le taux des esters du cholestérol est parfois normal ; quelquefois il est augmenté. THANNHAUSER signale l'augmentation inconstante des lécithines.

c) *Radiographie*. Elle révèle de la médullite fibreuse avec aspect pseudo-kystique. Dans les lésions récentes, on note une image claire à contours plus ou moins arrondis ; dans les lésions anciennes, la cavité est irrégulière et multiloculaire, en raison du processus fibrosant.

Dans les os longs, les lésions sont localisées dans la région métaphysaire. Fait important à retenir : l'architecture de l'os demeure normale et la corticale conserve son intégrité, comme aussi le périoste dans les régions non envahies par le processus xanthomateux, à la différence de ce que l'on observe dans l'ostéose parathyroïdienne, où la corticale est amincie sur toute son étendue.

### Le syndrome humoral dans la maladie xanthomateuse

THANNHAUSER a longuement étudié la question humorale du point de vue du métabolisme du cholestérol au cours des manifestations tissulaires xanthomateuses.

Il analyse successivement le cholestérol total, libre, ses esters et les phospholipides.

Il a été frappé par la corrélation qui existe entre certaines localisations xanthomateuses et leur test humoral, et il conclut en affirmant que la xanthomatose primitive essentielle peut être divisée en deux groupes :

1<sup>o</sup> *Groupe hypercholestérimémique* : Dans le cas de xanthome plan, tubéreux, de forme éruptive du xanthome, d'atteinte des gaines et des tendons, de syndrome hépato-biliaire xanthomateux, de xanthome de l'endocarde et des vaisseaux. ✓

2<sup>o</sup> *Groupe normocholestérimémique* : Dans le cas de xanthome disséminé, de xanthome osseux, de xanthome cérébral et médullaire, de la dure-mère, des muqueuses, du poumon et des plèvres .

3<sup>o</sup> Toutefois, il a noté l'existence d'un groupe de *types combinés* qui s'observe dans les cas d'HARDAWAY de WEIDMAN et FREEMAN, de WEIDMAN et STOKES. L'observation du docteur LAYANI qui a fourni l'occasion de ce travail représente l'exemple le plus complet de ce type combiné.

4<sup>o</sup> De son côté, THANNHAUSER signale qu'il existe

des *xanthomatoses secondaires* dues à la lipémie compliquant le diabète tel le xanthome diabétique. Enfin, dans certaines observations, trouvaille d'autopsie, on a constaté la présence de cellules xanthomateuses dans la rate, dans les ganglions lymphatiques, dans le foie avec ou sans hypersplénomégalie (cas de SCHULTZE).

Dans une forme décrite par LUBARSCH, sous la désignation de « Xanthomatose Lymphangitique » on a noté la présence de cellules xanthomateuses, localisées dans de vraies tumeurs, comme le nœvi-xantho-endothélioma, le fibrosarcoxanthome, etc.).

## CHAPITRE III

### DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Maintenant que nous connaissons les divers éléments constitutifs du rhumatisme chronique déformant xanthomateux, il importe de lui faire une place à part dans le cadre nosologique des autres variétés de rhumatismes chroniques déformants, qu'ils soient d'origine infectieuse ou qu'ils témoignent de polyarthrites dégénératives dont le rhumatisme goutteux est le plus important.

#### I. — RHUMATISMES CHRONIQUES DÉFORMANT D'ORIGINE INFECTIEUSE

Nous sommes ainsi amenés à le différencier du rhumatisme gonococcique, du rhumatisme tuberculeux, du rhumatisme psoriasique, du rhumatisme colibacillaire et du rhumatisme syphilitique.

a) *Rhumatisme Gonococcique*. La discrimination doit principalement être faite avec la variété dite « Polyarthrite noueuse déformante progressive », dont le gonocoque est l'agent pathogène.

Le début de cette affection revêt à peu près le

même caractère que le rhumatisme chronique déformant xanthomateux, puisqu'elle évolue sous l'aspect goutteux : la synoviale est prise par première intention ; les doigts et les orteils sont atteints par le processus morbide.

Les doigts se déforment peu à peu en radis, en navet ; parfois, il existe une inflammation aiguë (dactylite pseudo-phlegmoneuse de FOURNIER).

Contrairement au rhumatisme xanthomateux, la pyrexie est de règle.

Progressivement, un grand nombre d'articulations sont atteintes ; rapidement, on constate des lésions osseuses et périosseuses. Ces lésions sont bilatérales et s'accompagnent de troubles trophiques variés.

Le rhumatisme gonococcique « vieillit vite » et vite également, il prend la tendance fibrosante et ankylosante.

Aux pieds, tout particulièrement, cette arthrite déformante, productrice d'ostéophytes, est la cause de cette talalgie rebelle caractérisée, par une douleur à l'insertion du tendon d'Achille et au niveau des tubérosités calcanéennes (Calcanéite ossifiante de JACQUET).

Ces déformations peuvent également atteindre le métatarse et le tarse et constituer le pied plat blennorrhagique.

En fait, le rhumatisme gonococcique, sous cette forme, est rare et l'on peut se demander s'il n'y aurait pas lieu de reviser nos notions sur la fréquence du rhumatisme gonococcique chronique.

### *Examen radiologique*

Du point de vue radiologique, suivant divers auteurs (BORAK et MONDOR), les données fournies par la radiologie ne sont pas pathognomoniques.

Toutefois, il semble que, dans cette forme tout au moins, les lésions osseuses ont pris à la longue une place prépondérante, alors qu'au début il s'agissait surtout de lésions péri-articulaires (DEMERY-GLANDATZ.)

D'une façon générale, dans la polyarthrite déformante, on note des raréfactions osseuses, avec développement d'ostéophytes sur les faces latérales des épiphyses.

Les images radiologiques de rhumatisme chronique déformant xanthomateux, avec leurs vacuoles et leurs encoches ne sauraient prêter à confusion avec celles du rhumatisme chronique déformant gonococcique, caractérisées par le développement d'ostéophytes sur les faces latérales des épiphyses.

L'interrogatoire systématique du malade permettra de rechercher la notion de blennorrhagie préexistante.

Chez l'homme, l'existence d'une cystite chronique révélée par une simple goutte matutinale, d'une prostatite ou d'un noyau induré de l'épididyme.

Chez la femme, l'anamnèse d'une salpingite, d'une vaginite permettra de dépister la nature de l'agent microbien.

Les investigations biologiques ajouteront à la

sûreté du diagnostic. On pourra, notamment, rechercher, même après de nombreuses années d'infection, le gonocoque tout spécialement dans les franges synoviales, dans le sperme, dans le liquide prostatique et dans les pertes blanches de la femme.

La gonoréaction suivant la triple technique de RUBINSTEIN, de LASSEWEL et de DURUPT, et la spermo-culture pourront être d'un secours précieux ; car, il ne faut pas perdre de vue cette notion qu'on ne doit pas conclure du rhumatisme chronique déformant gonococcique quand on se trouve en présence d'un sujet entaché, un jour, de gonococcie, mais guéri depuis longtemps.

#### b) RHUMATISME TUBERCULEUX

Diverses formes en existent. Nous en prendrons une seule en considération : le *rhumatisme chronique déformant généralisé*.

Plus fréquent à la sortie de l'adolescence, il évolue par poussées successives et irrégulières. Il est souvent douloureux, toujours pyrétique.

Aucune articulation n'est respectée, mais il frappe surtout celles des pieds et des mains. — PONCET et LERICHE ont particulièrement étudié des cas dans lesquels les ligaments sont, de préférence, atteints, cas qui aboutissent à des déviations par subluxation (forme dislocante).

Quand cette variété de rhumatisme est installée, il est bien difficile d'en déceler l'origine, car, en fait,

il n'existe aucun symptôme pathognomonique pour en fixer le diagnostic. C'est donc à la clinique qu'il faut s'adresser pour obtenir des données plus précises.

Les antécédents héréditaires collatéraux et personnels du malade seront minutieusement passés au crible. L'examen somatique sera systématiquement pratiqué, appareil par appareil : appareil respiratoire, appareil digestif, génito-urinaire, cardio-vasculaire. Les lésions cutanées et ganglionnaires seront notées éventuellement, et parfois, malgré les recherches cliniques, l'évolution de la maladie seule permettra d'admettre l'origine tuberculeuse de cette affection.

*Du point de vue radiologique*, BÉRARD et DESTOT ont décrit des lésions osseuses de la tête des phalanges avec îlots blanchâtres, donnant une image *moutonnée* (DESTERNES). — Suivant ces auteurs, les lésions s'accroissent ; elles finissent par effondrer le cartilage. Les os à leur tour sont atteints et, au milieu de cette coalescence, on constate les mêmes îlots blanchâtres déjà signalés, cependant que, de leur côté, les parties molles participent au processus pathologique.

Mais, malgré ces données, PONCET et LERICHE ne pensent pas que la seule radiographie permette toujours de poser le diagnostic.

Inutile d'ajouter que, dans de telles conditions aussi floues, la comparaison avec les lésions caractéristiques du rhumatisme déformant xanthomateux vaillait d'être effectuée.

Les examens biologiques ne sont pas davantage

concluants, puisqu'il semble que le rhumatisme tuberculeux ne comporte point de signature bactériologique. Tout au plus, dans la forme qui nous intéresse, l'examen du sang permet de constater la déviation du complément à l'antigène tuberculeux. Ajoutons que cette réaction est positive dans les formes chirurgicales de tuberculose ostéo-articulaire (MOSER).

La recherche du bacille de Koch, dans le sang, suivant les méthodes de LOWENSTEIN, fournit des données encore insuffisantes pour permettre une conclusion utile. Par contre, l'accélération de la vitesse de sédimentation globulaire, comme aussi la réaction positive à la résorcine de Verne pourront plaider en faveur de l'infection bacillaire.

Cependant, notons que l'absence ou la diminution des éosinophiles militerait en faveur de ce diagnostic. Quant à la cuti-réaction, elle a surtout de la valeur dans la prime enfance.

#### c) RHUMATISME CHRONIQUE DÉFORMANT COLIBACILLAIRE

Nous devons à la vérité d'indiquer tout d'abord que la littérature est assez peu explicite en ce qui concerne les arthrites et les arthropathies colibacillaires. Le colibacille souvent mis en cause reste, il faut le reconnaître, souvent innocent des innombrables méfaits dont on l'accuse.

Les manifestations rhumatismales dues au coli-

bacille vont depuis les douleurs arthralgiques localisées jusqu'au rhumatisme plus ou moins généralisé à type de tatalgies, d'arthrites métatarso-phalangiennes ou de douleurs lombaires. Ces manifestations qui cèdent d'ailleurs au traitement approprié, ne laissent ni cliniquement, ni radiologiquement aucune séquelle de lésion osseuse.

S'il y a limitation des mouvements articulaires, la douleur en est l'unique cause.

ROEDERER et GRAFFIN étudient les arthropathies imputables au colibacille. En fait, ces arthropathies sont assez rares. Elles semblent généralement atteindre des articulations ayant été déjà le siège de malformations congénitales ou acquises, tout particulièrement celles de la hanche.

Les mêmes auteurs citent l'observation d'une malade pour laquelle le diagnostic de coxalgie avait été posé par son médecin, légitimement du reste, en raison de l'état local et de l'état général qu'elle présentait.

La radiographie révéla une arthrite déformante de la hanche, la tête fémorale ayant une forte tendance à baver vers le bas en coxavara, lésion banale sans doute mais que n'expliquait pas l'allure infectieuse de l'arthrite.

L'analyse des urines fut pratiquée et révéla la présence du colibacille.

ROEDERER et GRAFFIN se demandent s'il n'y aurait pas lieu, dans certaines fausses coxalgies, dont la

nature est imprécise, de penser purement et simplement au colibacille.

L'évolution de telles arthrites ou arthropathies, où l'élément synovial domine, leurs signes cliniques ou radiologiques, le syndrome humoral établissent qu'il n'y a aucun signe commun avec le rhumatisme chronique déformant xanthomateux.

d) RHUMATISME CHRONIQUE DÉFORMANT  
SYPHILITIQUE (POLYARTHRITE)

Cette forme frapperait généralement les sujets de 25 à 30 ans. Elle atteindrait les petits enfants et aussi les vieillards.

Son évolution, selon les auteurs classiques, se fait généralement en trois périodes, ainsi caractérisées :

A) *Période de début.* Elle est celle des poussées articulaires, avec allure fluxionnaire. Ces poussées sont intermittentes, mais récidivent pendant toute la durée de la maladie.

Toutes les articulations peuvent être atteintes mais le processus morbide se localise plus souvent sur les genoux et sur les mains.

Souvent symétriques, les lésions peuvent n'affecter qu'un seul côté.

Les manifestations inflammatoires sont les suivantes : douleurs excessives souvent à maximum véséral et nocturne (MILIAN), chaleur locale au niveau de l'articulation atteinte, qui est tuméfiée, ce qui prouve que les bourses séreuses et la synoviale sont touchées.

La température s'élève jusqu'à 38, 38°5 ; les frissons sont de règle ; enfin, on peut voir apparaître des adénopathies.

2° Il arrive parfois que la résolution totale survient, mais, d'une façon générale, l'affection évolue vers la période d'état, qui se relève par des poussées aiguës alternant avec des rémissions.

La plupart des articulations peuvent être prises, les tissus péri-articulaires, les tendons et les muscles participent au processus morbide, entraînant des contractions douloureuses, puis les atrophies musculaires, enfin les rétractions qui préparent les déformations.

3° Période de déformation. C'est à cette période que la maladie prend l'aspect de la maladie de CHARCOT. Toutes les articulations peuvent être atteintes, les grosses et les petites ; leurs mouvements actifs et passifs sont limités et ils deviennent impossibles au delà d'une certaine amplitude.

Les lésions s'aggravent progressivement au cours des années et la maladie aboutit à la phase d'ankylose et d'hyperostose, faisant du sujet qui en est atteint un véritable infirme.

La description clinique que nous venons de faire, démontre qu'il n'existe aucun caractère commun avec l'évolution du rhumatisme chronique déformant xanthomateux.

La radiographie elle-même accentue encore la différence entre ces deux formes de rhumatisme.

En effet, les images du début sont presque nor-

males ; elles révèlent simplement une légère décalcification des épiphyses qui sont floues et aux contours grisâtres. Plus tard, les cartilages disparaissent, les espaces inter-osseux sont réduits, parfois on constate la fusion des têtes osseuses.

Jusqu'à ce moment précis, les lésions constatées sont celles d'une arthrite banale.

Parfois, suivant P. E. WEIL, on constate des ostéophytes exubérants et des becs de perroquet.

D'après DUFOUR, le processus d'ostéite est plus atrophiant que proliférant, les deux réactions en sens inverse pouvant coexister.

Suivant le même auteur, dans la production de déformation, il y a prépondérance des lésions péri-articulaires sur celles du tissu osseux proprement dit.

Pour MILIAN, il faut souligner l'hyperostose périostique qui hypertrophie les os et les opacifie.

Soulignons, une fois de plus, que nous sommes loin en l'occurrence, des vacuoles, des encoches et des phénomènes d'ostéolyse du rhumatisme chronique déformant xanthomateux.

La nature syphilitique des lésions doit être confirmée par l'examen clinique du malade et de l'interrogatoire serré qu'on lui fera subir sur ses antécédents héréditaires et sur ses antécédents personnels.

On recherchera soigneusement, dans son ascendance, s'il y a eu des avortements et de la polyléthalié infantile. On recherchera aussi la possibilité d'une syphilis chez le conjoint.

En ce qui concerne les antécédents personnels, on

s'enquerra de l'existence d'un chancre initial ou de lésions secondaires, et aussi de certains phénomènes pathologiques : céphalée rebelle, méningite fruste, tabes insipiens, troubles de la vision, lésions vasculaires : aortite, artérite, anévrisme.

Enfin, le laboratoire permettra de préciser la conclusion. Le Bordet-Wassermann sera pratiqué suivant la technique de HECHT, KAHN, CALMETTE, MESSOL DESMOLIÈRE. La réaction de Bordet-Wassermann sera également pratiquée sur le liquide céphalo-rachidien ainsi que sur l'albuminose et la lymphocytose.

Si l'on veut s'entourer de toutes ces précautions, on ne tarde pas à remarquer que beaucoup de polyarthrites cessent de pouvoir être classées sous la rubrique de polyarthrite syphilitique. Il s'agit là, comme notre maître le Dr LAYANI s'est attaché à le montrer dans la thèse de VEISMAN SOLOMON, d'une affection exceptionnelle et sur l'existence même de laquelle aucune preuve convaincante n'a été fournie.

e) RHUMATISME CHRONIQUE PROGRESSIF PSORIASIQUE ; RHUMATISME DÉFORMANT PROGRESSIF OU ENCORE POLYARTHRITE CHRONIQUE PROGRESSIVE (PSORIASIQUE)

La polyarthrite chronique progressive psoriasique est généralement l'aboutissement d'une des nombreuses modalités de cette affection multiforme étiquetée : le Rhumatisme psoriasique.

Le début de cette affection est parfois insidieux,

parfois assez bruyant ; en tout cas il procède par poussées successives, qui atteignent de proche en proche un plus grand nombre d'articulations.

Au milieu de quelques symptômes assez flous, dont des élancements douloureux, de la faiblesse du membre, il est un symptôme révélateur par excellence : *la douleur arthralgique*.

D'une façon générale, les petites articulations sont atteintes les premières : aux membres supérieurs, ce sont les articulations métacarpo-phalangiennes et interdigitales, et, parmi elles, plus particulièrement celles de l'index ou du médius ; aux membres inférieurs, ce sont les métatarso-phalangiennes et les inter-phalangiennes des orteils. C'est dire la similitude de début avec le rhumatisme chronique xanthomateux.

Mais, d'autres fois, la colonne vertébrale, puis les grosses articulations, y compris les temporo-maxillaires, sont atteints.

Une caractéristique de ces arthralgies est constituée par leur fixité remarquable (BOURDILLON), le processus morbide s'acharnant sur l'articulation primitivement atteinte, comme dans le rhumatisme chronique déformant.

Cet auteur souligne la systématisation de la lésion à un seul segment de membre et même limite cette systématisation au territoire de ce segment ayant la même innervation.

La douleur et l'hyperesthésie sont intenses elles siègent au niveau de l'interligne articulaire et elles

irradient soit le long des gaines tendineuses, soit vers les extrémités osseuses.

Toutefois, l'atrophie musculaire est précoce et les ganglions sont atteints (épitrochléens, axillaires, inguinaux), sans périadénite.

La fièvre est modérée : elle oscille entre 38 et 39°.

En général, cette période coïncide avec une poussée psoriasique, et à chaque exacerbation, cette poussée s'aggrave.

On constate parfois de l'hydarthrose dans les grosses articulations, coïncidant avec une poussée inflammatoire des gaines tendineuses.

Signalons enfin que, là encore, quand les douleurs sont localisées à l'articulation métatarso-phalangienne du gros orteil, on est amené à penser à une crise de goutte (début pseudo-goutteux).

*Période d'état.* Mais bientôt les déformations, les ankyloses s'installent petit à petit, et d'autant plus que des exacerbations plus fréquentes se produisent.

Au début de cette période, on note une tuméfaction avec épaissement de l'interligne articulaire. Parfois s'installe un épanchement léger de l'articulation atteinte, souvent masqué par un œdème dur.

C'est aussi la période des attitudes vicieuses, le genou en particulier est quelquefois en demi-flexion.

La généralisation des lésions se fait dans un temps très variable ; parfois, elle évolue d'une façon subaiguë, parfois, elle s'immobilise pendant un certain temps et il arrive que cette généralisation demande de 10 à 15 ans pour s'installer.

*Période terminale.* A cette période que nous signalerons pour mémoire les attitudes vicieuses se présentent sans ordre et dépendent des lésions prédominantes de certains groupes musculaires commandant la flexion ou l'extension.

Cloué au lit, le malade est un véritable infirme. La colonne vertébrale est soudée ; certains groupes musculaires sont saillants (sterno-cléido-mastoïdien).

Enfin, on note d'importants troubles trophiques. L'atrophie musculaire que nous avons signalée au début est devenue considérable ; elle est prédominante aux muscles des mains : éminence thénar, hypothénar et interosseux (mains en griffes). La peau est rétractée et atrophiée ; elle prend un aspect sclérodermique.

Parallèlement, le psoriasis évolue, atteignant le stade de la grande érythrodermie exfoliante avec lésions unguéales.

La maladie évolue lentement jusqu'au jour où le malade devenu un grand infirme est emporté par une affection intercurrente propre aux rhumatismes progressifs et aggravée en l'occurrence par la coexistence de la dermatose.

Sous l'influence d'une thérapeutique appropriée l'affection peut s'immobiliser et ne laisser comme séquelle que des lésions cicatricielles limitées aux articulations atteintes.

*Examen radiographique.* Cet examen permet de noter une décalcification importante, souvent globale, une diminution des interlignes articulaires avec

possibilité tardive d'ulcérations compressives des épiphyses.

On note également des fusions articulaires, des désaxations sans ostéophyte. Il importe de souligner que la décalcification diffuse peut tout au plus être considérée comme un signe d'alarme ; ce n'est pas un signe pathognomonique, et, partant, il ne faut pas lui attribuer une trop grande valeur diagnostique.

Tous ces signes essentiels sont bien ceux du rhumatisme infectieux (BOUWENS VAN DER BOIJEN).

*Syndrome humoral.* Nous allons passer en revue, d'une part les données fournies par l'hémogramme et celles données, d'autre part, par les réactions biologiques et chimiques du sang.

a) HÉMOGRAMME. D'une façon générale, les divers éléments de l'hémogramme sont normaux. Tout au plus, note-t-on, parfois, une appréciable diminution du nombre des globules rouges ; par contre, les éosinophiles sont augmentés de nombre.

b) RÉACTIONS BIOLOGIQUES ET CHIMIQUES DU SANG.

1<sup>o</sup> *Réactions biologiques.* La vitesse de sédimentation est accrue. La réaction à la résorcine de Verne est positive. Nous ne parlerons que pour mémoire des réactions de fixation : BESREDKA, BORDET-WASSERMANN, GONO-REACTION, car elles prêtent à controverse.

2<sup>o</sup> *Réactions chimiques.* Elles consistent principalement en l'étude du cholestérol et des lipides. Sur ce point encore les avis ne sont pas toujours unanimes.

Si pour BOUWENS, SCHAAF, OBTULOWITZ, BERNHARD, ZALEWSKY, HUFFSCHMITT et MAYER, le cholestérol n'est pas augmenté, en revanche, pour les lipides, les données sont contradictoires. Peut-être, ces divergences sont-elles, pour partie, imputables aux techniques utilisées ; elles sont, aussi, davantage explicables par le choix des malades examinés. Le psoriasis semble constituer un syndrome où l'on relève, selon les cas, une cholestérine normale ou élevée.

Il semble qu'il faille également tenir compte que le sujet atteint de psoriasis peut présenter simultanément des troubles des divers organes (foie, reins, et glandes endocrines).

Si l'injection de tuberculine ou de l'allergine de Jousset provoque des réactions focales articulaires, c'est un fait qui vaut de retenir l'attention suivant WEISSENBACH, car le phénomène a une haute signification étiologique. Au surplus, d'autres auteurs, tels que COURMONT, GATE, MICHEL, GOUGEROT, COSTE et LANGLOIS ont apporté un argument bactériologique à l'appui de l'hypothèse émise par WEISSENBACH (1).

Le rhumatisme déformant psoriasique et le rhumatisme déformant xanthomateux peuvent donc prêter à confusion, et cela est si vrai que, dans la thèse de Gérard BOUWENS, une observation due à WEISSENBACH présentait des analogies étroites avec ce rhuma-

(1) Gérard BOUWENS VAN DER BOIJEN, librairie Lefrançois, Paris, 1939.

tisme chronique déformant xanthomateux (WEISSENBACH). La fièvre, l'atteinte des petites articulations distales, les douleurs térébrantes prêtent encore à confusion, de même que la laxité articulaire et l'usure des phalanges pratiquement décapitées. Il n'est pas jusqu'à l'hypercholestérolémie qui ne puisse être identique, si bien qu'on peut se demander si le rhumatisme chronique déformant xanthomateux ne revendique pas un certain nombre, au moins, des cas des arthropathies dégénératives du psoriasis. Il y aurait là une étude intéressante à poursuivre.

Dans le rhumatisme déformant xanthomateux ainsi que nous le savons, l'augmentation des lipides porte sur tous ses constituants.

Dans l'ensemble toutefois, l'allure inflammatoire, si ce n'est infectieuse, les poussées fébriles, l'augmentation de la vitesse de sédimentation, la réaction de Verne-résorcine, l'absence d'anomalies du cholestérol et des lipides, les lésions radiologiques différencient le rhumatisme psoriasique du rhumatisme xanthomateux, dont il n'a ni l'image vacuolaire, ni les stigmates radiologiques si curieuses de lyse osseuse.

## II. — Polyarthrites dégénératives

Les polyarthrites dégénératives, encore appelées arthroses dans les pays de langue germanique, représentent des processus qui se différencient de ceux que nous venons d'étudier, par le fait qu'on se trouve en l'occurrence en présence d'une perturbation du

métabolisme primordial. — Ici des facteurs complexes interviennent, dont souvent l'analyse est fort difficile et le point de départ délicat à dégager.

A-t-on affaire à des réactions purement sympathiques avec phénomènes vaso-moteurs ? Se trouve-t-on en présence de facteurs endocriniens, ou encore de réaction de la trame qui témoignent d'une activité anormale du tissu mésenchymateux ? Peut-être faut-il songer aussi à des troubles généraux des différents métabolismes, et, en particulier, de l'acide urique. C'est l'étude des divers éléments en jeu qui permet de déterminer une lésion qui, si elle est nette du point de vue clinique, est beaucoup plus difficile à interpréter quant à son origine.

Du point de vue clinique, on peut en dégager au moins deux variétés essentielles : le rhumatisme endocrinien et le rhumatisme goutteux.

#### a) RHUMATISME ENDOCRINIEN

Les études effectuées depuis un demi-siècle ont démontré le rôle essentiel joué par les sécrétions internes sur l'harmonie des répartitions humorales et des échanges nutritifs entre les humeurs et les tissus. Les glandes endocrines font partie des défenses organiques. Quand le tissu mésenchymateux est atteint, les endocrines sont parties prenantes défensives. Par voie de conséquence, on est amené à considérer que les dysfonctionnements endocriniens peuvent être à l'origine de certains rhuma-

tismes et tout particulièrement des rhumatismes dégénératifs dans la pathogénie desquels la première place est occupée par les perturbations métaboliques génératrices de la décalcification, de l'usure et de l'ankylose des jointures. Il est incontestable que beaucoup de déséquilibres glandulaires créent des conditions favorables à l'usure prématurée des cartilages et au vieillissement précoce des tissus périarticulaires. Cette considération mène tout droit à la conception des rhumatismes endocriniens. La difficulté commence, ainsi que l'a souligné de SÈZE dans une étude très belle « quand il s'agit d'individualiser comme autant d'entités nosologiques particulières des rhumatismes ovariens, des rhumatismes thyroïdiens, des rhumatismes parathyroïdiens ».

Nous laisserons systématiquement de côté les rhumatismes thyroïdiens et parathyroïdiens, car leur diagnostic différentiel ne se pose pas avec le rhumatisme chronique déformant xanthomateux.

Nous limiterons notre étude au rhumatisme ovarien et plus exactement encore à sa variété essentielle : *le rhumatisme de la ménopause*.

Cette affection a été étudiée par de nombreux auteurs et en particulier par NOVAK, R. C. CECIL et B. H. ARCHER, par Paul GILLET, par M. P. WEIL. Ce rhumatisme se présente sous divers aspects et s'étend depuis les algies musculaires, articulaires, vasculaires à l'hydrarthrose intermittente, à la lipoarthrite sèche bilatérale des genoux, à l'arthrite métatarso-phalangienne pseudo-goutteuse de M. P. WEIL,

à l'épaule douloureuse de la ménopause (BRODIN et FRANÇON) et enfin à la forme particulièrement sévère qui retiendra toute notre attention : la *Polyarthrite rhumatismale chronique ou rhumatisme progressif déformant de Charcot avec les nodosités d'Heberden*.

Cette affection évolue en 4 périodes distinctes : la période prodromique est caractérisée par des paresthésies et des engourdissements qui se localisent au niveau des extrémités qui seront atteintes : doigts et orteils. Puis apparaissent des douleurs, non pas au niveau de l'article, mais dans la continuité des segments atteints et surtout au niveau de l'index et du médius des deux mains qui sont le plus souvent touchés.

Puis, survient la période d'arthrite. Les douleurs s'atténuent. Pas de rougeur, pas de tuméfaction ni de chaleur au niveau des articulations malades ; mais dès cette période, se manifeste de la rétraction spasmodique des muscles qui peut s'accompagner de douleur intense et entraîner des déviations caractéristiques.

Suit la période des déformations, des crampes et des contractures brusques et involontaires. Les douleurs sont permanentes. Les jointures peuvent être tuméfiées. Au niveau des articulations on perçoit des craquements. Les déformations sont, à l'origine, fonction du spasme.

Enfin, la période terminale apparaît, caractérisée par des troubles trophiques et des phénomènes de cachexie progressive. Peau, tissu cellulaire et muscles

sont atteints. L'atrophie musculaire est considérable.

Les déformations affectent deux types *en extension et en flexion* : phalanges, phalanges, phalanges se fixent dans des attitudes diverses, déviation vers le bord cubital, doigts en Z, déviant en sens inverse, parfois latéral. Quant aux autres articulations, elles subissent des déviations analogues : poignet plié en forme de nageoire de phoque. Au membre inférieur, le gros orteil est porté en haut et en dehors recouvrant les autres orteils, le pied peut être figé en adduction ou en varus équin ; l'ankylose gagne l'articulation tibio-tarsienne, la cuisse est fléchie sur le bassin, la jambe sur la cuisse.

Au point de vue histologique, on se trouve, avant tout, en présence d'une sénescence articulaire, d'une usure prématurée, d'un état velvétique des synoviales. Les os sont atteints secondairement, les épiphyses articulaires sont boursoufflées, usées, parfois on constate des encoches, des lacunes, des ostéophytes. Les surfaces articulaires peuvent s'abuser et, enfin, on note parfois des petites nodosités des doigts au niveau de la troisième articulation phalangienne, décrites par HEBERDEN en 1804. Anatomiquement et histologiquement, on trouve au niveau de ces nodosités exactement les mêmes lésions que celles observées dans les grandes ostéoarthrites rhumatismales ; ce sont des arthrites rhumatismales en miniature.

Un auteur, PINELES, signale qu'il existe des rela-

tions indubitables entre ces nodosités et l'évolution des organes génitaux.

*Diagnostic radiographique.* Dans une première phase, les lésions sont surtout articulaires, puis le cartilage tend à disparaître, l'interligne s'amincit et s'efface, les surfaces osseuses arrivent en contact, se soudent ou se déplacent. Puis, se produit la pénétration réciproque des têtes osseuses, le tassement de l'une, l'étalement, l'élargissement de l'autre avec réaction d'ostéite condensante. Enfin, à la condensation succède la raréfaction du tissu osseux, les travées spongieuses s'élargissent, s'effondrent, perdent toute orientation ; le tissu compact s'amincit, perd sa consistance ; les os rongés, atrophiés, chevauchent les uns sur les autres, se soudent, formant une masse irrégulière, d'aspect flou, terne et grisâtre (BARJON).

LERI a constaté sur les radiographies des nodosités d'HEBERDEN, les altérations habituelles de l'ostéoarthrite rhumatismale chronique : épaissement, soufflure et porosité excessive de la tête articulaire proximale, étalement transversal et antéro-postérieur de la base de la phalange distale avec, souvent, formation de crochets ostéophytiques, de diminution de l'espace cartilagineux, interarticulaire et irrégularité de cet espace ; dans certains cas, dislocation totale de l'articulation avec écrasement et, quelquefois, une sorte d'engrènement réciproque des surfaces voisines.

A ces altérations nettement symptomatiques de l'ostéoarthrite rhumatismale, se joignent parfois des

petites tâches claires, disséminées, paraissant révéler de minimes dépôts uratiques. Il serait cependant intéressant de rechercher si ces tâches claires ne correspondent pas quelquefois à des dépôts xanthomateux.

*Syndrome humoral.* Le métabolisme basal est troublé dans les trois quarts des cas ; dans les deux tiers, dans le sens de la diminution, dans le tiers dans le sens de l'augmentation. Albumines totales et acide urique du sang sont normaux, de même que l'équilibre acido-basique. Mais c'est une acidose compensée, car on note des troubles de la réserve alcaline qui est diminuée. La calcémie et la phosphatémie sont plutôt abaissées.

La co-existence des signes habituels de la ménopause, les troubles vasomoteurs concomitants, la fragilité angiovasculaire constituent des éléments en faveur du rhumatisme de la ménopause. Toutefois, CARRIÈRE et GINESTE tendent à refuser tout caractère spécifique au rhumatisme ovarien « facteur occasionnel, dans certains cas, disent-ils, simple facteur prédisposant dans d'autres éventualités, les troubles de la fonction ovarienne constituent seulement la forme la plus fréquente d'un déséquilibre endocrinien favorable à l'apparition d'un rhumatisme chronique. Tout trouble endocrinien, aussi étranger soit-il à l'ovaire, pourra engendrer les mêmes effets ».

Le diagnostic différentiel entre la polyarthrite rhumatismale chronique et le rhumatisme chronique déformant xanthomateux ne retiendra pas longtemps

notre attention, car la confusion ne paraît guère possible.

En effet, si cliniquement la localisation est la même, les manifestations cutanées du xanthome permettront une discrimination rapide ; les images radiographiques diffèrent puisque dans la polyarthrite rhumatismale tout au moins, à la période avancée de la maladie, il y a coalescence osseuse, tandis que dans le rhumatisme chronique, on constate des vacuoles et des phénomènes de lyse osseuse.

Quant au syndrome humoral, il est essentiellement différent. Dans le rhumatisme endocrinien, on note les signes de dysfonctionnement glandulaire se traduisant par des troubles du métabolisme basal, plus souvent diminué, plus rarement augmenté, par le déséquilibre phosphocalcique. Dans le rhumatisme xanthomateux, l'augmentation du cholestérol et des lipides sont très caractéristiques.

Il pourrait être utile d'en rechercher l'existence dans les états endocriniens avec manifestations articulaires, les glandes endocriniennes intervenant pour une part dans le contrôle du métabolisme des corps gras.

## b) GOUTTE ET RHUMATISME GOUTTEUX

1<sup>o</sup> *Goutte*. Parmi les affections qui offrent le plus souvent l'occasion de très nombreuses méprises, une place à part, de beaucoup la plus importante, doit être réservée à la *goutte*.

En effet, à tout autre point de vue : étiologique, clinique, radiologique, la similitude des deux affections est frappante. Au point de vue étiologique, dans les deux affections, la maladie atteint avec prédilection la femme, et souvent aux alentours de la ménopause.

Le terrain a de nombreuses analogies. L'hérédité goutteuse ou xanthélasmique a de nombreux points communs.

Au point de vue clinique, la ressemblance est frappante, tant dans la période aiguë que dans la période chronique de la maladie. A la phase aiguë, même évolution, sous la forme d'accès où les phénomènes inflammatoires dominent la scène.

Il n'est que de relire notre observation pour retrouver ces symptômes si propres à la goutte, caractérisée par des douleurs aiguës, excruciantes, pongitives, térébrantes, qu'accompagnent très rapidement des phénomènes « inflammatoires » locaux : rougeur, gonflement, chaleur, couleur rouge pivoine, turgescence veineuse. Et c'est, nous l'avons dit, avec le diagnostic de goutte, que la malade fut traitée pendant de nombreuses années.

La confusion était facile à comprendre, car radiologiquement, les clichés montraient des images avec encoches épiphysaires, lacunes polycycliques affectant le type le plus pur de l'image dite en hallebarde, classique dans la goutte.

D'autre part, comme dans la goutte polyarticulaire chronique, le rhumatisme chronique xanthoma-

teux arrive tout au long d'un processus, qui peut s'étendre sur de très nombreuses années, à toucher de très nombreuses articulations.

Reprenons en quelques mots la description de la goutte chronique :

« Nous voyons qu'elle a un substratum anatomique, on observe que les géodes creusées dans l'os se sont rompues et qu'au contact des tissus nécrosés, l'acide urique précipité forme des tophi, le tissu osseux plus ou moins détruit n'offre plus qu'une faible résistance à la poussée pseudo-phlegmoneuse et la douleur par la suite s'atténue considérablement.

Auparavant, les accès pouvaient se prolonger, il existait quand même toujours, entre chacun d'eux, un temps d'arrêt suffisant pour qu'on puisse distinguer l'accès précédent du suivant. Maintenant, la douleur n'a plus rien d'une morsure ni d'un broiement, elle est sourde, le gonflement est atténué, l'œdème est pâle. Gonflement, œdème, douleur sourde passent à la chronicité ; il n'y a plus de limite aux crises.

L'inflammation chronique des parties affectées détermine une sorte d'engorgement qui persiste avec une désespérante opiniâtreté.

Les petites articulations, les tibio-tarsiennes, les poignets, les coudes restent tuméfiés ».

Comment ne pas reconnaître dans ce tableau, puisé dans la description des auteurs qui ont le mieux étudié la goutte, les traits essentiels de notre maladie développée au cours de plus de 10 années de son évolution morbide.

Ces similitudes sur le terrain clinique, radiologique, évolutif s'expliquent par la parenté des deux processus physio-pathologiques sur lesquels nous reviendrons plus loin.

On comprend que, dans ces conditions, le diagnostic soit difficile ; il devra se fonder sur des caractères cliniques, biologiques et l'évolution propre à chacune des deux affections.

*Caractères cliniques.* Alors que le xanthélasma est la signature visible de la xanthomatose, le tophus essentiellement caractérisé par un dépôt d'urate de soude constitue le stigmate de la goutte chronique.

Sans doute, parmi ces tophi, les uns sont adhérents, tantôt uniques, visibles sur le rebord de l'hélix ou sur la bourse olécranienne, plus rarement sur la bourse prérotulienne, tantôt multiples, en semis, ou confluents en une sorte de coulée tophacée.

Sans doute, là encore les tophi peuvent se localiser sur les tendons et particulièrement sur le tendon d'Achille, nouvelle analogie avec la localisation des xanthomes tendineux. Mais, dans la goutte chronique, les tophi les plus intéressants pour le diagnostic sont les tophi articulaires. Ils siègent de préférence au gros orteil, sur la face dorsale des mains et des doigts, localisation qui, nous l'avons vu, est la localisation initiale de la xanthomatose, mais ils donnent lieu, à la longue, à des déformations caractéristiques connues sous le nom « d'aspect en sac bourré de noix » ou de « botte de panais ».

Il ne faudrait cependant pas être trop catégorique

sur la valeur du diagnostic de ces signes, car nous avons vu que, dans notre observation, à la période terminale de la maladie, de véritables tuméfactions ossifluentes, provenant de la destruction des jointures, avaient abouti, aux coudes tout au moins, à des déformations assez voisines de celles qu'on observe dans les tophi de la bourse rétro-olécraniennne. Ce sont, en vérité, moins le siège que la nature du dépôt qui fait faire le diagnostic.

Nous ne reviendrons pas sur la nature de ce dépôt, pas plus que sur la nature du xanthélasma que nous avons précédemment analysé.

Plus important encore est le syndrome humoral. Alors que l'acide urique et l'hyperuricémie constituent le syndrome humoral de la goutte, l'hypercholestérolémie peut être rencontrée avec une grande fréquence dans le rhumatisme chronique xanthématique.

Ces deux notions : xanthélasma par opposition au tophus urique, hypercholestérolémie par opposition à l'hyperuricémie sont deux éléments de très grande valeur pour le diagnostic différentiel.

La notion d'évolution aide également beaucoup au diagnostic. Alors que la polyarthrite chronique goutteuse reste fixe et s'accompagne d'un minimum de mobilité articulaire, le rhumatisme chronique xanthématique, avec sa lyse osseuse, aboutissant à une dislocation des surfaces articulaires crée une laxité impressionnante avec télescopage des diaphyses.

Si l'on devait comparer les deux processus, on pourrait dire que le processus goutteux est, en partie, constructif, et que le processus xanthomateux est essentiellement destructif.

Enfin, à la période terminale, le doute n'est plus possible ; la xanthomatose affirme sa nature véritable maligne par la diffusion des lésions aux diaphyses, par la fracture des extrémités articulaires, par leur aspect vermoulu parsemé de vacuoles plus ou moins nombreuses.

En définitive, réserve faite de cette période terminale, le diagnostic ne peut être établi : 1<sup>o</sup> que par l'étude radiologique, qui montre une amputation des phalanges, une lyse à peu près complète des épiphyses, lésions qui ne s'observent jamais à un si haut degré dans la goutte, et surtout : 2<sup>o</sup> par la ponction osseuse, mieux par la biopsie qui, en révélant la présence de cellules xanthomateuses et de corps biréfringents, permet d'affirmer incontestablement la nature xanthomateuse de l'affection étudiée.

## 2<sup>o</sup> RHUMATISME GOUTTEUX

Nous ne dirons qu'un mot du rhumatisme goutteux, parce qu'il ne peut guère prêter à discussion avec le rhumatisme chronique xanthomateux.

En effet, quelle que soit la conception que l'on se fasse de la nature intime de cette affection, et l'on sait combien ces conceptions sont nombreuses et contradictoires, un fait sur lequel tout le monde doit

s'accorder c'est le caractère clinique de ce rhumatisme. Il s'agit, en général, de malades de souche goutteuse qui présentent des manifestations fluxionnaires erratiques diffuses qui font poser aux esprits les plus avertis le diagnostic d'état rhumatoïde, diagnostic que sanctionne la prescription de salicylate de soude jusqu'au jour où apparaît la crise goutteuse typique.

Sans doute, cette appellation de rhumatisme goutteux a été étendue, selon les tendances personnelles des auteurs, à des états très différents à caractère chronique, mais nous n'insisterons pas sur ces affections dont les signes cliniques ne prêtent guère à discussion avec ce que nous savons du rhumatisme goutteux.

## CHAPITRE IV

### **PATHOGÉNIE**

Nous avons vu plus haut combien étaient nombreuses les diverses variétés cliniques de la xanthomatose. — S'agit-il de maladies différentes, ou, au contraire, de simples formes cliniques d'une même maladie dont le substratum élémentaire est la cellule xanthomateuse ?

Quelle est la genèse de cette cellule ? Tel est l'objet des nombreux travaux qui se poursuivent de tous côtés, suivant les tendances et la tournure d'esprit de chaque auteur.

Travail de synthèse, travail difficile en raison de l'imprécision où nous sommes sur le métabolisme du cholestérol et dont nous allons chercher, dans les pages qui vont suivre, à dégager les grandes lignes directrices en suivant la pensée dans le temps.

Aux histologistes qui, les premiers, se penchèrent sur le problème, la cellule xanthomateuse apparaît comme une cellule tumorale bénigne. WALDEYER, VIRCHOW, (1871) pensèrent qu'il s'agissait de cellules embryonnaires qui, en proliférant, acquéraient la propriété d'élaborer certaines catégories de graisses qu'elles libéraient en les désagrégeant.

Et très rapidement à mesure que l'étude du milieu sanguin révélait une augmentation du taux des lipides deux théories s'affrontent : la *théorie humorale* et la *théorie tissulaire*.

Les difficultés et les lacunes de l'une et l'autre de ces théories, firent naître pour chacune d'entre elles deux variantes : pour la théorie humorale virent le jour deux versions différentes, caractérisées, l'une par des troubles quantitatifs, l'autre par des troubles qualitatifs dans le métabolisme du cholestérol. Quant à la théorie tissulaire, elle se présente sous deux aspects : la théorie inflammatoire d'origine infectieuse, et la théorie du dysmétabolisme cellulaire.

Nous envisagerons successivement et objectivement les arguments qui plaident pour ou contre chacune de ces conceptions qui, hâtons-nous de le dire, ne tendent qu'à expliquer la physiopathologie de la maladie.

### **Théorie Humorale**

#### **1<sup>re</sup> Version. — Troubles quantitatifs des lipides.**

On considère que l'hypercholestérolémie est le phénomène primitif et deux arguments sont évoqués pour appuyer cette thèse :

1<sup>o</sup> Fréquence de l'hypercholestérolémie chez les xanthomateux ; 2<sup>o</sup> Données expérimentales.

Suivant BLOCH on note dans 75 % des cas de l'hypercholestérolémie, et depuis les dosages initiaux de CHAUFFARD et Guy LAROCHE, elle a été vérifiée par

de nombreux auteurs : SCHMITTE, SPILLMAN et WATRIN, et, récemment, par BUERGER, et THANNHAUSER.

Les parents sains, en apparence, de sujets xanthomateux ont une hypercholestérolémie dans la proportion de 4 fois sur 7 (SIEMENS et WENDEL). C'est donc, disent ces auteurs, à l'hypercholestérolémie et non à la lésion cutanée qu'il faut attribuer un caractère héréditaire.

Enfin, chez les diabétiques, qui fournissent un contingent important de xanthomes, la lipémie et l'hypercholestérolémie ont des fréquences bien connues. A cet argument se joignent les données expérimentales.

Chez les lapins recevant une nourriture riche en cholestérol, ANICHTKOW et CHALATOW en 1913 constatent l'emmagasinement des formations lipidiques dans la cellule xanthélasmiqne et réticulaire de la rate, de la moelle osseuse, etc., mais à la condition de faire ingérer des quantités énormes de cholestérol. Ces expériences furent reprises par un certain nombre d'auteurs (YUOSA chez les omnivores, FONTANA, 1929, en utilisant le viostérol).

La théorie de l'hypercholestérolémie est séduisante ; elle est cependant passible de critiques et l'on n'a pas manqué, tout d'abord, de souligner que la cholestérolémie est loin d'être constante chez les xanthélasmiques. Dans un très beau cas de xanthome généralisé dû à RIEHL et très bien étudié par ARTZ, le taux du cholestérol était normal. SIEMENS rapporte

un cas de xanthomatose cutanée évoluant et s'étendant, alors que la cholestérolémie était et restait normale à des examens successifs.

M. LAYANI nous a communiqué l'observation d'une famille de xanthélasmiques de 4 membres, chez qui la xanthomatose se manifestait par des localisations cutanées multiples. Chez tous ces malades le taux du cholestérol et de la glycémie était normal.

Ces exemples, pris entre tant d'autres, montrent que l'hypercholestérimémie n'est pas la traduction biologique constante de la xanthomatose. Il faudrait, d'ailleurs, pour que l'hypercholestérimémie soit réputée l'élément causal que les hypercholestérimémiques soient des xanthélasmiques. Or, il n'en est rien. Les hypercholestérimémiques ne sont pas plus des xanthomateux que les hyperuricémiques ne sont des goutteux.

D'autre part, à l'inverse de ce qu'avait soutenu autrefois THANNHAUSER, un régime strictement dépourvu de cholestérol peut, certes, réduire la cholestérolémie à un taux normal, il ne fait pas pour cela disparaître les xanthomes qui, indifférents aux transformations humorales, peuvent même continuer à s'étendre.

Quant à l'argument expérimental, il n'est pas sans soulever d'objection. Les conditions dans lesquelles on les réalisa naguère sont loin de celles qu'on observe en clinique humaine. D'ailleurs, les manifestations xanthomateuses, ainsi obtenues, disparaissent très rapidement. Enfin, et surtout, il est très important

de remarquer que jamais l'introduction dans l'organisme, même en quantité considérable, de cholestérol n'arrive à déterminer, même à un taux léger, l'augmentation du cholestérol sanguin.

On peut admettre en conclusion que l'hypercholestérimie n'est pas un phénomène constant, qu'elle ne peut pas être reproduite par l'expérimentation, qu'elle peut exister en l'absence de xanthélasma ; elle ne peut donc pas être tenue pour le facteur étiologique responsable.

2<sup>e</sup> Version. — *Troubles qualitatifs des lipides.*

Il fallait donc trouver une autre explication et on l'a cherchée dans une rupture de l'équilibre du taux des différents composants lipidiques. Une rupture de l'équilibre au profit de certains éléments, et en particulier des esters, serait susceptible d'entraîner une précipitation de ces corps au niveau des cellules réticulées. SCHAAF, BLOCH et WERNER se sont faits les défenseurs de cette théorie.

En fait, comme le montrent les dosages en série, de THANNHAUSER et les recherches de VAN BOGAERT, les proportions de cholestérides des aminophosphatides et des diaminophosphatides du type cérébroside, sont toujours respectées.

Il faut reconnaître toutefois, et c'est évidemment un argument de poids, qu'il existe, en général, une augmentation plus considérable des esters que du cholestérol lui-même. Cette proportion qui est normalement de 2 de cholestérol pour 1 d'esters, peut passer

à 1 pour 5 et même 1 pour 10 (CHIARI, EPSTEIN et LORENZ). On a même voulu voir à la suite des travaux d'EPSTEIN, dans l'importance des modifications du rapport du cholestérol libre sur les esters un élément de pronostic qui serait d'autant plus sombre que le chiffre des esters serait plus élevé par rapport à celui du cholestérol. En raison de leur caractère hydrophile, de leur nature dispersive, les esters seraient agressifs pour les noyaux cellulaires, tandis que le cholestérol, hydrophobe, protégerait les cellules, si bien que le mélange, en raison de sa richesse en esters, léserait le protoplasma des cellules qui se transformerait, ainsi, en cellules spumeuses.

Remarquons, toutefois, que, dans notre cas, le taux des esters par rapport au cholestérol libre, loin d'être augmenté, était diminué sous l'influence probable de l'insuffisance hépatique, mais quelque explication que l'on donne de cette baisse des esters, le fait n'en reste pas moins troublant qu'en dépit de cette baisse progressive des esters, les lésions xanthomateuses n'ont cessé de progresser et même de se multiplier de façon impressionnante. On ne peut donc pas admettre que l'augmentation des esters ait été la cause de la maladie.

D'autre part, si l'on cherche à analyser les troubles dans l'intimité même des tissus, l'exemple fourni par l'observation de VAN BOGAERT est particulièrement suggestif. En effet, dans ce cas, qui représente le cas le plus complet d'une cholestérinémie à la fois cérébrale, cutanée, tendineuse, le taux des esters était

si abaissé que le rapport du cholestérol et des esters était de 41,6 à 1.

Au terme de cette étude de la théorie humorale, il faut enregistrer la conclusion de ces derniers auteurs qui écrivent que l'étude de la régulation humorale ne renseigne en rien sur la cytophysiologie normale ou pathologique de la xanthomatose.

Rappelons, à cette occasion, avec VAN BOGAERT que toutes les études menées sur le métabolisme de l'eau, des glucides et même des ions minéraux, n'ont éclairci le problème de la pathologie que d'une façon très relative.

### **Théorie tissulaire**

#### *a) Théorie inflammatoire d'origine infectieuse.*

Il fallait donc s'orienter dans une autre voie et chercher dans le tissu malade la cause même de cette curieuse maladie.

La ressource était tentante, d'autant qu'aucune variété clinique nouvellement isolée la xanthomatose osseuse, offrait par ces lésions « inflammatoires » un terrain propice à une étude histologique précise. Et c'est ainsi que l'on a vu renaître sous une forme rajeunie, la théorie tissulaire de VIRCHOW conçue, cette fois-ci, dans le sens d'une altération « inflammatoire » locale d'origine infectieuse ; c'est la théorie actuelle dite du granulome lipidique.

Les arguments sur lesquels s'appuie cette conception sont, avant tout, histologiques. Dans la maladie

de SCHÜLLER-CHRISTIAN, on se trouve en présence de tissu granulomateux, riche en signes nets d'inflammation et contenant des cellules géantes, des histocytes banaux et des leucocytes, avec, en outre, et par simple surcroît, des cellules xanthomateuses.

Pour certains auteurs et notamment pour LETTERER, la maladie de SCHÜLLER-CHRISTIAN débute par le développement d'un tissu granulomateux qui constitue un phénomène primaire ; la précipitation du cholestérol n'est qu'un phénomène fréquent, mais contingent.

C'est dire, d'après ces auteurs, que la cellule xanthomateuse est une cellule lipophagique banale chargée de résorber les produits lipidiques et de désagréger le granulome. Toujours, pour ces mêmes auteurs, le granulome différencierait nettement la maladie de SCHÜLLER-CHRISTIAN des xanthomatoses viscérales qui, histologiquement, ne donneraient que des xanthomes purs, sans trace de granulome et sans presque jamais de localisations osseuses.

A ce trait fondamental s'ajoute, comme nous l'avons vu, cette notion que la cholestérinémie est différente dans les deux formes de xanthomes envisagés ; elle serait élevée dans le xanthome viscéral et cutané, elle est pratiquement normale ou peu élevée dans le xanthome osseux.

*Critique de cette théorie.* Plusieurs arguments peuvent être invoqués contre cette conception : 1<sup>o</sup> le granulome est inconstant, même dans les formes osseuses pures. Dans les deux cas de xanthomatose

osseuse dont l'un est encore inédit, LAYANI n'a jamais trouvé trace de tissu granulomateux, 2<sup>o</sup> le granulome n'est pas spécifique des xanthomatoses osseuses, il se rencontre aussi bien dans les xanthomatoses viscérales ou cutanées les plus typiques. Il suffit à cet égard de relire certains protocoles histologiques de THANNHAUSER pour s'en rendre compte.

Les coupes de xanthomes des gaines tendineuses présentent, même, si fréquemment ces altérations inflammatoires avec cellules géantes, que beaucoup d'auteurs (ARTZ, WERTHEIMER, FLESSIG) les désignent sous le nom de granulome tendineux.

Le granulome est donc un signe inconstant, infidèle, non spécifique.

D'autre part, au point de vue de son histogénèse, la cellule xanthomateuse n'est pas de nature lipophagique. S'il en est ainsi, elle devrait se rencontrer dans les lésions anciennes, à la période terminale. Or, on ne la rencontre que dans les lésions jeunes et, c'est précisément à ce stade que les défenseurs eux-mêmes de la théorie granulomateuse recommandent de la chercher. Il y a là une contradiction qui ne laisse pas d'être frappante.

3<sup>o</sup> Argument toujours d'ordre histologique, les cellules géantes que l'on rencontre dans le xanthome sont très différentes de la cellule géante des granulomes banaux. C'est une cellule énorme, ayant 150  $\mu$ , contenant plus de 20 noyaux, irrégulière dans sa forme souvent triangulaire et contenant de nombreux cristaux dans son protoplasma.

Même si l'on admet que ce sont ces cristaux qui font surgir la cellule géante, il faudrait qu'on la rencontrât dans toutes les localisations où se trouvent les cristaux, ce qui est loin d'être le cas. Allons plus loin. Essayons maintenant de pénétrer la genèse de ce granulome. On s'aperçoit alors que son origine infectieuse est très problématique. En effet, comme le montre le cas de VAN BOGAERT, les dépôts de cholestérine intra et extra-cellulaire peuvent se développer en tissu anatomiquement sain. L'altération des tissus circonvoisins est proportionnelle à l'importance des dépôts.

Il existe d'autre part une systématisation et une localisation qui ne s'accordent pas avec l'idée d'un processus granulomateux qui, lui, est de caractère essentiellement focal. L'on doit donc conclure que, d'une manière absolue, dans ce cas au moins, le dépôt lipidique est primitif et qu'il a précédé le processus de toutes les lésions granulomateuses.

b) *Théorie du dysmétabolisme cellulaire.* La xanthomatose est une maladie réticulaire. Cette théorie concorde avec la grande loi générale qui accorde au tissu mésenchymateux un rôle capital dans les différents métabolismes élémentaires : protéidique (maladie de KAHLER), glucidique, lipidique, de même, qu'il joue un grand rôle dans la genèse des pigments biliaires. Cette intervention de la cellule réticulée dans l'apparition des lipides avait déjà été affirmée par LANDAU. Elle a été reprise récemment par LEITES, pour qui le tissu réticulo-endothélial élaborerait le

cholestérol, à partir des graisses neutres et qu'il en ferait même la synthèse, à partir des acides gras.

Mais voyons des arguments plus précis. Les uns sont cliniques, les autres expérimentaux, les troisièmes enfin sont tirés de la comparaison de la maladie xanthomateuse avec les autres maladies tissulaires.

*Arguments cliniques.* C'est le fait de la récurrence in situ des xanthomes opérés. Ce sont les xanthomes qui demeurent et ne regressent pas malgré le retour du cholestérol sanguin à la normale. C'est la disposition systématique ou symétrique des localisations xanthomateuses. C'est, enfin, le rôle prééminent de l'irritation tissulaire locale dans l'éclosion du xanthome. L'éruption se localise de préférence aux endroits particulièrement exposés aux traumatismes répétés. CHAUFFARD et Guy LAROCHE citent le cas d'un malade chez lequel toute injection sous-cutanée amenait l'éclosion d'un xanthome tubéreux.

Comment ne pas être frappé, dans ces conditions, des analogies qui existent encore entre la maladie xanthémateuse et la goutte.

Chez notre malade l'affection évolua, on l'a vu, sous la forme d'une goutte des plus authentiques ; CHAUFFARD et Guy LAROCHE l'avaient déjà signalé quand ils écrivaient : « rien n'est plus fidèlement comparable à la maladie xanthématique que ce que nous voyons dans cette autre grande maladie qu'est la goutte ».

Là aussi, un dépôt cutané ou sous-cutané spécifique : le tophus, décèle l'excès d'acide urique. Chacune de

ces toxémies se concrète en ses lieux propres d'élection, mais l'ensemble du processus est identique et aboutit à une surcharge pathologique, si bien qu'on peut conclure, que le xanthome est à l'hypercholestérinémie ce que le tophus est à l'acide urique.

Si l'on apporte à cette conception ce correctif que dans les deux maladies, l'élément humoral est contingent — le fait a été souligné pour l'acide urique et nous croyons l'avoir démontré pour la cholestérinémie — on voit que l'essentiel du mécanisme physiopathologique est, dans les deux maladies, un processus strictement tissulaire.

L'hérédité si évidente dans les xanthomes et plus encore dans le xanthome juvénile, conditionne dans la xanthomatose cette activité anormale du tissu réticulé, comme il le fait encore dans la goutte.

Au point de vue expérimental, deux faits : 1<sup>o</sup> l'étude d'ANITCHKOFF et des autres auteurs peut recevoir une interprétation différente. Le granulome qui le réalise est une réaction phlegmasique banale, sans signification infectieuse. Si l'on considère que la cholestérose réticulaire, dans ces cas, apparaît immédiatement et d'emblée dans tous les territoires qui doivent être touchés, que l'irritation préalable des tissus, par un procédé quelconque, hâte l'apparition du processus xanthémateux, on est amené à se demander si l'explication simpliste d'une surcharge mécanique étant écartée, le cholestérol ingéré en excès n'agirait pas en provoquant une irritation du système neuro-végétatif. Force est d'admettre que la cellule

réticulée avec ses annexes nerveuses joue le rôle essentiel.

Un deuxième fait d'une importance capitale est le suivant : La xanthomatose a pu être reproduite expérimentalement par la culture *in vitro*. Les expériences de BIEDERMAN et HOFER semblent prouver que le tissu xanthémateux mis en culture continue à proliférer et à donner naissance à d'autres cellules spumeuses.

Le trouble cellulaire n'est donc pas un trouble statique passif, mais un trouble dynamique actif. En la cellule réticulée réside le trouble métabolique primordial qui donnera naissance à la xanthomatose.

La comparaison de la xanthomatose avec les autres maladies du métabolisme des lipides, qui sont la maladie de GAUCHER et la maladie de NIEMANN-PICK, fournit un dernier argument. On sait combien, entre ces trois maladies, l'analogie est frappante. Toutes trois se caractérisent par la présence de larges cellules à contenu lipidique de différents ordres : cérébrosides dans la maladie de GAUCHER, diamino-phosphatides dans la maladie de NIEMANN-PICK. On aurait pu penser à un moment avec PINCKUS et PICK que ces trois maladies étaient dues à une infiltration des lipides produits en excès lors du métabolisme intermédiaire de ces corps. Or, BAUMAN a pu démontrer que le taux des diaminophosphatides totaux était normal et même plus bas que la normale dans la maladie de NIEMANN-PICK et cependant les phospholipides sont trouvés en qualité anormalement élevée

dans la cellule de NIEMANN-PICK. Les mêmes faits ont été signalés par REICHEL, en ce qui concerne les cérébrosides dans la maladie de GAUCHER.

Il semble donc bien, pour les différentes raisons cliniques expérimentales et d'anatomie comparée, que les lipides particuliers à ces maladies ne sont pas fournis par le métabolisme intermédiaire et secondairement mis en dépôt, mais qu'ils sont formés et emmagasinés dans la cellule elle-même.

*Influences déclenchantes.* Il reste à étudier maintenant sous quelle influence la cellule réticulée va manifester son activité. C'est ici le moment d'aborder les influences nerveuses dont nous avons signalé la possibilité dans les chapitres précédents. Déjà le rôle de régulation du système nerveux dans le métabolisme des lipides avait été envisagé par de nombreux auteurs. Dans un travail précédent M. LAYANI avait envisagé, pour des raisons particulièrement cliniques, l'intervention du facteur nerveux dans la genèse de la cellule spumeuse.

SCHMITTE, dans des expériences extrêmement intéressantes, a pu, en exaltant par l'ingestion de protéines microbiennes le pouvoir peptique du système réticulo-endothélial, provoquer en un minimum de temps et avec des doses infimes de cholestérol, des lésions xanthomateuses qui nécessitent chez l'animal témoin de longues semaines d'observation et des dépôts massifs de cholestérol.

La modification de l'activité métabolique cellulaire ne se produit pas seulement sous l'influence

d'une incitation nerveuse ; elle peut se produire encore sous l'influence de certains éléments catalyseurs, aux rangs desquels il faut ranger les vitamines. On sait que la vitamine A, notamment, a un pouvoir cholestérinogène et, dans notre observation, le taux du cholestérol s'est élevé considérablement à la suite d'une diète particulièrement riche en vitamines A. Ces éléments sont parmi les principaux sans doute, mais ils ne sont pas les seuls et il serait intéressant de poursuivre l'étude dans ce sens, car elle nous fait aborder avec beaucoup de difficultés la vie cellulaire dans son intimité même.

*Conclusions.* — Cette étude, forcément un peu longue nous amène à considérer l'affection dans son substratum élémentaire et lésionnel : l'altération de l'appareil réticulaire, intéressante parce qu'elle nous donne une lésion commune, une sorte de commun dénominateur en variétés les plus diverses. Elle n'a pas la prétention de résoudre, pour cela, le problème pathogénique.

Il faudrait pouvoir analyser les différents facteurs, qui troublent le métabolisme cellulaire. Ces facteurs doivent être excessivement nombreux. Selon la qualité et l'intensité de l'incitation initiale, on peut voir se modifier le tableau clinique et se compliquer le tableau histochimique.

Pour la simplicité de l'exposé, nous avons réduit la maladie xanthomateuse à la cellule spumeuse, mais celle-ci peut disparaître. Anatomiquement, la maladie

peut se manifester par du tissu fibreux parsemé de corps biréfringents.

Le type le plus simple est représenté par la cellule xanthélasmique post-infectieuse d'un foyer appendiculaire ou salpingien ou d'un xanthome osseux post-traumatique.

Le syndrome de SCHÜLLER-CHRISTIAN constitue, déjà, une entité morbide bien particulière. Il en est de même des cholestérinoses cérébrales. Mais d'autres fois, l'affection se hausse à la dignité d'une véritable maladie, d'une sorte de tempérament morbide, telles sont la xanthomatose familiale, les xanthomatoses viscérales, et enfin les xanthomatoses généralisées à la fois cutanées, viscérales et osseuses, dont notre observation présente le cas le plus complet et le plus riche en enseignement.

A l'origine, un facteur occasionnel suffit : une infection, une attrition locales. Dans les formes évoluées : maladie de SCHÜLLER-CHRISTIAN, xanthomatoses viscérales, il semble bien qu'une anomalie constitutionnelle primaire et congénitale des cellules entraîne non seulement un dépôt, mais une rétention de la cholestérine et de ses esters par vice congénital de la cellule.

Et c'est ainsi qu'on peut concevoir qu'à la base des xanthomatoses se trouverait une viciation du métabolisme du mésenchyme, altération génotypique à hérédité récessive.

Le trouble constitutionnel serait primaire et entraînerait une surcharge secondaire de cholestérine.

Et parce qu'elle nous incite à envisager le problème sous un angle très général, qu'elle fait intervenir la constitution, le tempérament morbide, la xanthomatose, comme la maladie de GAUCHER et la maladie de NIEMANN-PICK, occupe dans la pathogénie une place privilégiée.

Elle est intéressante, encore, parce que, sur le plan de la pathogénie générale, elle peut poser le problème de la genèse des tumeurs.

## CHAPITRE V

### TRAITEMENT

Ainsi que le mentionne notre Maître, M. LAYANI dans son observation, divers traitements ont été tentés, dont quelques séances de radiothérapie sur les os les plus touchés, séances qui semblèrent avoir amené une sédation relative.

Des extraits glandulaires furent également prescrits, sous forme d'extrait cortico-surrénal qui parut produire un effet heureux sur les douleurs, sur l'appétit et sur l'état général du sujet. Le taux de la lipémie fut, lui-même, abaissé. Mais, la malade qui en était arrivée à la phase terminale de son affection, fut emportée par une congestion pulmonaire, après avoir été traitée par la thyroïde, par l'iode et par le cynara.

Dans son étude très poussée sur la dysostose hypophysaire, M. G. MOREAU, de Bruxelles, passe en revue les divers traitements qui ont été appliqués tout spécialement dans la maladie de HAND-SCHÜLLER, CHRISTIAN, soit par lui-même, soit par les nombreux auteurs, dont il transcrit les conclusions. Nous allons

passer en revue les différentes thérapeutiques instaurées :

a) TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX

De nombreux médicaments ont été administrés. MOREAU en retient deux : le lactate de calcium destiné à remédier à la décalcification du crâne et des autres os ; le deuxième : l'huile de foie de morue dont les vitamines possèderaient une action incontestable, mais il faut tenir compte du pouvoir cholestérinogène des vitamines A.

Tous les auteurs qui ont eu recours à l'une et à l'autre n'ont enregistré que des succès incomplets.

b) TRAITEMENT PAR LES EXTRAITS GLANDULAIRES

L'hypothèse primitive émise par SCHÜLLER sur l'origine hypophysaire de la maladie implique logiquement la notion d'administrer l'extrait hypophysaire. Il le fit sous deux formes :

1<sup>o</sup> *Extrait du lobe postérieur de l'hypophyse* (pituitrine de PARKE et DAVIS).

Ces extraits agissent sur le diabète insipide, mais n'influencent point les autres symptômes, sauf peut-être le symptôme adiposogénital quand il existe. En tous cas l'action fut absolument nulle sur les lésions osseuses.

2<sup>o</sup> *Extrait du lobe antérieur de l'hypophyse*. — Devant l'insuccès de la pituitrine, KYRKLUND es-

pérant une action sur le développement somatique, pensa à appliquer l'anthypophyse ; là encore les résultats furent dans leur ensemble négatifs et le diabète insipide fut aggravé.

3<sup>o</sup> *Extrait thyroïdien*. — ROWLAND prescrivit cet extrait en association avec l'anthypophyse et avec un régime pauvre en graisses. Il aurait obtenu ainsi une quasi guérison.

Il recommande aussi *l'insuline*. Mais il semble bien difficile de déterminer quels furent les facteurs qui ont été efficaces : la réduction des lipoides ou l'ingestion des extraits glandulaires.

4<sup>o</sup> *Extrait de parathyroïde* (hormones de Collip).

En l'occurrence, il semble que cette application n'est pas logique, puisque, ces hormones ayant une action décalcifiante, on s'explique mal leur application dans la maladie décalcifiante par excellence : la maladie de SCHULLER.

5<sup>o</sup> *Insuline*. — Nous avons signalé dans un alinéa précédent que ROWLAND associait le médicament à un régime alimentaire propre à diminuer l'hypercholestérinémie.

Il est incontestable que l'insuline remonte l'état général de malades affaiblis même en dehors de tout diabète sucré. Elle peut donc avoir une action heureuse sur la dysostose hypophysaire. Certains auteurs ont noté son efficacité dans le xanthome diabétique pour réduire la cholestérine du sang.

Toutefois, SOSMAN, dans un cas proclame l'échec de l'insulinothérapie.

### c) RÉGIME ALIMENTAIRE

ROWLAND conseille un régime alimentaire pauvre en lipoïdes : suppression de tous aliments facilitant l'hypercholestérinémie : suppression des graisses, des jaunes d'œuf, des cervelles, du ris de veau, etc...

Sans doute, ces prescriptions thérapeutiques ne peuvent être ni rejetées, ni négligées, bien que les résultats positifs obtenus aient été assez rares.

Certains auteurs, dont SOSMAN dans un cas, n'ont retiré aucun avantage de ces régimes pauvres en cholestérine. Au surplus, ainsi que THANNHAUSER l'a établi, dans bien des lésions xanthomateuses, le taux de la cholestérinémie dans le sang est normal.

### d) TRAITEMENT CHIRURGICAL

C'est une thérapeutique illusoire ; elle ne peut avoir d'autre effet que celui d'amener sur les cicatrices opératoires, ainsi que nous le signalons d'autre part, l'éclosion de nouvelles lésions xanthomateuses. Tout au plus, le chirurgien peut-il avoir la main forcée quand il se trouve en présence d'une compression des canaux biliaires, par une tumeur xanthomateuse du hile du foie (GRIFFITH) ou d'un syndrome de compression cérébrale par une grosse tumeur xanthomateuse intracrânienne (CHIARI).

e) TRAITEMENT PHYSIOTHÉRAPEUTIQUE

Un seul traitement est à retenir entre tous : la radiothérapie par les rayons X.

Sans doute, ne faut-il pas être trop optimiste. Mais à coup sûr, c'est la méthode qui a, à son actif, le plus de guérisons.

CIGNOLINI a relevé une guérison obtenue en quelques mois : ossification des lacunes ostéoporotiques sur les divers os des membres et du tronc, disparition du diabète insipide, reprise de la croissance chez les enfants. Mais ce cas est contesté, car les irradiations ne furent pas faites sur l'hypophyse elle-même, alors qu'il semble établi que les rayons X ont une action locale, mais qu'ils n'ont aucune influence à distance. Pour les mêmes raisons, ont été discutés les cas de BIANCHI, CHRISTIAN, DENZER, LYON et MARUM. — En revanche, les résultats publiés par SOSMAN paraissent plus convaincants.

En effet, cet auteur a pu obtenir chez trois malades la recalcification des lacunes ostéoporotiques du crâne, avec amélioration ou disparition des autres symptômes de la dysostose hypophysaire.

Il importe cependant de faire les trois réserves suivantes :

1<sup>o</sup> L'action des rayons X est strictement locale, puisque la guérison d'une lacune n'empêche point l'aggravation d'une lacune voisine non irradiée, et

à plus forte raison l'apparition de lésions dans d'autres segments squelettiques jusqu'alors respectés.

2° Que l'action bienfaisante des rayons X n'est pas très stable, puisqu'elle n'empêche pas les récives *in situ*. SOSMAN et d'autres auteurs ont constaté cette particularité.

3° Enfin, il est possible que la période d'observation ait été un peu courte pour permettre d'affirmer la guérison complète et définitive.

Dans les trois cas traités par SOSMAN, la recalcification des lacunes ostéoporotiques irradiées est incontestable. Mais nous voyons aussi que dans ces trois cas, de nouvelles lacunes ont apparu dans les os non soumis aux rayons X. Ces constatations permettraient de conclure que l'affection continue sa marche envahissante malgré la radiothérapie. Cependant, dans l'observation publiée par MM. LAYANI, DUCROQUET et LAUDAT (B. M. S. M. H. 1937, p. 1115), la guérison se maintient depuis trois ans et l'étude radiologique poursuivie systématiquement tous les six mois ne montre aucune nouvelle localisation. On doit inférer de cette situation que l'observation constante et minutieuse des malades déjà irradiés permet de dépister les nouvelles lésions dès leur apparition, et, de proche en proche, de les faire disparaître comme ont disparu les premières.

On peut espérer qu'en pourchassant les nouvelles lésions, on aboutira à la guérison définitive de l'affection et que, du même coup, on pourra obtenir

la disparition des autres localisations xanthomateuses osseuses.

En manière de conclusion, SOSMAN fournit des indications précises sur la conduite du traitement radiothérapique de la maladie de SCHULLER :

« Chaque irradiation atteint 33 %, 42 % et même  
« 50 % de la dose d'érythème avec des intervalles de  
« 2 jours à une semaine entre chaque séance ; l'épi-  
« lation totale des zones irradiées de la tête est ob-  
« servée après un certain temps.

« Chez un deuxième malade (observation II),  
« voici le résumé des traitements radiothérapiques :  
« Toutes les irradiations ont été faites à 40 centi-  
« mètres de distance de la peau de la région traitée,  
« avec 120 kilowatts, 4 milliampères, pendant une  
« durée de 15 minutes chaque fois, avec un filtre  
« de 4 millimètres d'aluminium :

« 12 séances portant sur le crâne et le thorax ont  
« été effectuées dans une période de huit mois.

« Voici, enfin, les indications relatives au troisième  
« malade de SOSMAN : Toutes les irradiations faites  
« dans ce cas III, l'ont été avec une puissance de  
« 185 kilowatts, une distance de 40 centimètres à  
« la peau, un filtre de 5 millimètres de cuivre la-  
« miné, plus 1 millimètre d'aluminium, des portes  
« d'entrée de 10 centimètres sur 10, sauf au pelvis  
« où elles furent de 15 sur 15 centimètres. Dans ces  
« conditions, nous avons trouvé que notre dose  
« maximum de sub-érythème était de 240 milliam-

« père-minutes ou de 760 r mesurés à la chambre  
« d'ionisation de Duane, à l'air libre. »

En résumé, la radiothérapie paraît être le traitement héroïque de la maladie de SCHÜLLER, à la condition d'être énergique et d'être poursuivie avec ténacité en raison de l'apparition constante de nouveaux foyers xanthomateux dans les zones non irradiées.

Ce traitement physiothérapique doit être combiné avec un régime alimentaire propre à faire disparaître l'hypercholestérinémie. Il doit être combiné également avec l'insulino-thérapie et l'ingestion d'extraits glandulaires.

Nous concluons ce chapitre en soulignant que le rhumatisme chronique déformant xanthomateux constituant une atteinte articulaire et osseuse, le traitement préconisé dans la maladie de SCHÜLLER, qui a, elle aussi, une prédilection pour le tissu osseux, sera passible, ainsi du reste que le conseille dans son observation notre Maître M. LAYANI, du même traitement radiothérapique et glandulaire, ainsi que d'une cure diététique concomitante et appropriée.

## CONCLUSIONS

Le rhumatisme chronique déformant xanthomateux, si l'on tient compte des symptômes qu'a présentés notre malade, pourrait s'individualiser sur les caractères suivants :

1<sup>o</sup> *Cliniquement*, un début brutal très douloureux, souvent monoarticulaire, avec déformations rapides, une évolution où dominant de bout en bout les signes d'ostéo-arthrite dégénérative ;

2<sup>o</sup> *Radiologiquement*, des lésions à l'emporte-pièce des extrémités articulaires qui, progressivement, s'abrasent, laissant à l'os, en dehors des zones atteintes, une texture anormale.

3<sup>o</sup> A côté de ces signes locaux, on devra rechercher les signes *d'imprégnation lipidique générale* : xanthomatose cutanée, viscérale, etc.

4<sup>o</sup> *Biologiquement*, la seule constatation d'une *cholestérolémie* élevée n'est pas suffisante pour affirmer le diagnostic.

5<sup>o</sup> Seule, *la ponction*, ou mieux *la biopsie*, apporte la preuve directe indispensable, en révélant la présence de cellules spumeuses ou, à défaut, de corps biréfringents.

6° *Le pronostic* de l'affection peut être amélioré par la radiothérapie locale dans les cas qui ne s'accompagnent pas d'une forte infiltration lipidique généralisée ; dans cette dernière éventualité, le pronostic est celui de la maladie xanthomateuse.

7° Cette forme de rhumatisme chronique déformant xanthomateux prend place dans un syndrome plus général et sa pathogénie s'éclaire lorsqu'on envisage les autres manifestations de la xanthomatose.

8° L'étude analytique et critique que nous avons schématisée, nous amène à envisager pour les différentes formes de xanthomatose, un substratum anatomique commun : la cellule réticulée, et à faire, du trouble du métabolisme intracellulaire, la cause primordiale de la maladie.

9° Mais l'unité physiopathologique n'implique pas une unité pathogénique et il y a autant de variétés cliniques de xanthomatoses qu'il y a de facteurs étiologiques susceptibles d'imprimer à la cellule cette déviation métabolique, d'où la complexité et la richesse du tableau anatomique.

10° D'où aussi la variété des signes cliniques et les différences évolutives qui vont de la cellule xanthélasmique banale du foyer infectieux au xanthélasma, manifestation cutanée non évolutive, à la maladie xanthomateuse osseuse de SCHÜLLER, jusqu'à, enfin, la xanthomatose viscérale, cutanée et osseuse, dernier terme évolutif, et véritable maladie générale qui semble impliquer souvent une origine héréditaire

liée à une anomalie constitutionnelle, à une viciation du métabolisme du mésenchyme.

11<sup>o</sup> En cela, la maladie xanthomateuse, dont notre malade a offert un exemple d'une richesse symptomatique vraiment rare, peut être comparée aux autres maladies du métabolisme : maladie de GAUCHER, de NIEMANN-PICK, dont elle se différencie non seulement par son caractère histochimique, mais encore par l'abondance et la variété de ses diverses manifestations cliniques.

VU : le Doyen,  
TIFFENEAU.

VU : le Président de la Thèse,  
A. LEMIERRE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

*Le Président de l'Académie de Paris,*  
ROUSSY.



**ATLAS**  
**PHOTO-RADIOGRAPHIQUE**





Fig. 1.

Main droite (12 août 1925).

Lésions osseuses des articulations phalango-phalanginiennes et phalangino-phalangetiennes. — Images en hallebarde et en encoches. Décalcification des épiphyses.





Fig. 2.

Main droite (février 1936).

Décapitation des phalanges et des métacarpiens, Fracture de la styloïde cubitale,  
Dislocation du carpe.





Fig. 3.

Ostéolyse diffuse. Les phalanges et les métacarpiens ne sont plus représentés que par des sortes de tûts tronqués.





Fig. 4.

Mains et avant-bras (décembre 1937).

Ostéolyse diffuse des segments acroméliques. Aspect tigré des diaphyses.





Fig. 5.

Altérations destructives des articulations du pied. 1937.



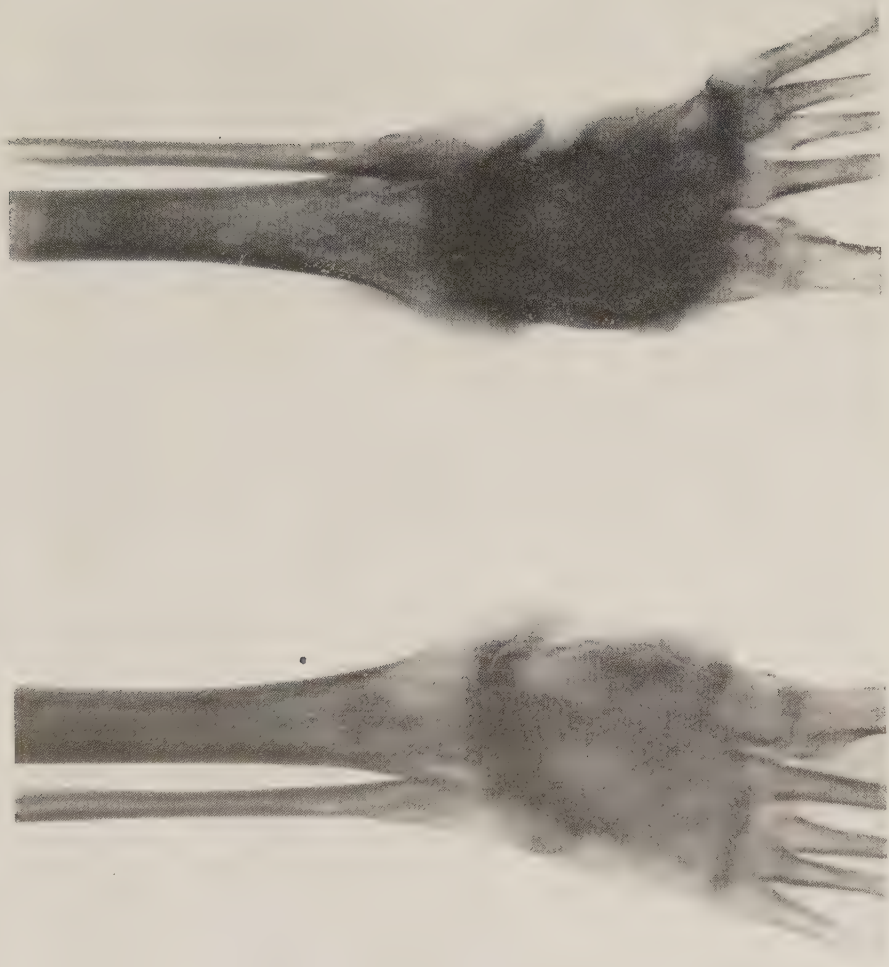


Fig. 6.  
Altérations destructives plus avancées des articulations du pied (février 1937).





Fig. 7.

Ostéolyse des coudes et destruction partielle de la tête humérale. Aspect vermoulu des diaphyses.





Fig. 8.  
Destruction de la tête humérale.





Fig. 9.

Aspect achondroplasique des mains remarquablement raccourcies. Doigts capitonnés.





Fig. 10.

Pied droit et tout spécialement gros orteil. Usure des surfaces articulaires. Interligne quelque peu festonné (février 1925).







## BIBLIOGRAPHIE

- ADDISON and GULL. — On a certain affection of the skin. Vitiligoidea (a) plan (b) tuberosa with remarks (*Guy's Hospital Rep.*, 1851).
- ANICHTKOW und CHALATOW. — Ueber experimentelle Cholesterinesterose und Bedeutung für die Entstehung einiger pathologischer Prozesse (*Centralbl. f. allg. Path.*, 1913).
- ANICHTKOW. — (*Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path.*, 57, 201, 1914 ; *Arch. f. Dermat und Syph.*, 120, 627, 1914).
- ARNING. — Xanthomatose als familiäre Erkrankung (*Deutsch Med. Wchnsch.*, 1910).
- ASCHOFF. — Ueber Lipoidinfiltration in den Kupffer schen Sternzellen und in den Reticulumzellen der Milz und deren Beziehungen zu den Xantholasmen (*Br. d. naturfrsch. Ges.*, Freiburg, 1913, v. 20).
- ASCHOFF. — Lecture on Pathology. Reticuloendothelial system 1924. Hoeber, New-York.
- BALZER (F.). — Sur l'étiologie du Xanthoma (*Arch. de Physiol. Norm. et Pathol.*, 1884).
- BAZIN et CHAMBARD. — Molluscum cholestérique (*Bull. de l'Acad. de Méd.*, 19 novembre 1878).
- BESNIER. — Pathologie et traitement des maladies de la peau par Kapos (*Gazette des Hôpitaux*).
- BEZANÇON et WEIL (M. P.). — L'ostéoarthrite hypertrophique dégénérative (*Revue de médecine*, n° 5, mai 1934).
- BIEDERMANN et HOEFER. — Ergebnisse der Zuechtung von menschlichem Xanthomegewebe in vitro (*Arch. f. exper. Zellforsch.*, 1930).
- BLOCH. — Métabolisme endocrine glands and skin diseases with

- childhood ; is it dyspituitarisme (*Amer. Journ. Med. Sci.*, 1924).
- HARDAWAY. — « Xanthome Multiplex » *Jr. Cutan and Vener. Dis.*, 1884).
- HESS. — Xanthomatosis of the vessels and endocardium (*Congr. of the Intern. Med.*, 1934).
- HUTCHINSON SANGSTER CROCKER. — Report on cases of Xanthom Multiplex Brought before Pathol Society by James Stardin and S. Mac Kenzie (*Trans. Path., Soc.*, London, 1881-1882).
- KAY. — Acquired hydrocephales with atrophic bon changes exophtalmos and polyuria Penn (*Med. Jr.*, 1905-1906).
- LAROCHE (Guy). — Xanthelasma, xanthome, Extrait des *Arch. Dermato-Syphil.*, t. II, fasc. III.
- LAROCHE (Guy) et GRIGAUT. — Cholestérinémie (*Journ. Méd. français*, 1935).
- LAYANI (F.). — Le rhumatisme chronique déformant xanthomateux (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*. Séance du 3 mars 1939, p. 343-365).
- LAYANI (F.), LAUDAT (M.) et ASTRUC (P.). — Sur un cas de maladie xanthomateuse (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, n° 8, 13 mars 1939).
- LENZEN and KNAUSS (1889). — Ueber xanthom Multiplex planum tuberosum mollusciforme (*Virchow's Arch. für. path. Anat.*, 1889).
- LETTERER. — Über eine xanthose lymphogranulomatose Mit. Besonderer Beteiligung des Skeletts (*Fischer, Jena.*, 1934).
- LÉVY (Georges). — Xanthelasma-Xanthome-Xanthosarcome (*Thèse de Strasbourg*, 1926).
- LINDAU. — (*Acta path. Microbiol. Scand.*, 15, 22, 1928).
- LOW. — Xanthomè tuberosom multiplex with lesions in heart and tendon sheaths (*Brit. Jour. of derm.*, 1910).
- LUTZ. — Ueber grosszellige Hyperplasie der Milzpulpe bei diabetische lipämie (*Beitz z path. anat. u. z. allg. Path.*, 1914).
- MAJOR. — Xanthoma diabeticorum (*Bull. Johns Hopkins Hops.*, 1925).
- Xanthoma diabeticorum (*Med. Cli., North Am.*, 1924).
- MARAÑON. — Syndrome osteo-musculaire de l'insuffisance ovarienne juvénile (*Paris Médical*, 3 mai 1930).

- MAY (Étienne). — Rhumatisme chronique (Nouveau traité de pathologie interne, 1928).
- MERKLEN et WARTER. — Maladie de Gaucher (*Soc. Méd. des Hôp.*, 1933).
- MERRIL. — *American Journal of Röntgenology*.
- MONDOR. — Les arthrites gonococciques. Masson, Édit.
- MONTGOMERY and OSTERBERG. — Xanthomatosis Correlation of clinical histopathologique and chimical studing of cutaneos xanthomas 16th annual Meeting Amer (*Dermatological Association*, 1937).
- MOREAU (J.). — La dysostose hypophysaire (*Archives Franco-Belges de Chirurgie*, sept. 1930).
- NOVAK. — Ueber arthropathia ovaripriva (*Zentralblatt p. Gynacol*, 1924, n° 41).
- PAUTRIER. — Clinique Médicale des Maladies cutanées et de syphilogr. de l'Université de Strasbourg.
- PICK. — Ueber die lipoidzell en hyperplasie der Mibsti diabetischer Lipamie (*Klin Wchnschr.*, 1925).
- PICK. — Maladie du métabolisme des lipides (*Americ. Journal of the Medical Sciences*, 1933).
- PINKUS und PICK. — Weiten Mitteilungen sun Lehn von un Xanthomen (*Arch. f. Dermat. und Syph.*, 1910).
- PINKUS und PICK. — Zur Struktur und genese der symptomatischen xanthome (*Deutsch Medic. Wchnschr.*, 1908).
- POENGSEN. — Mitt Leilung eines seltenen Falles von xanthelasma multiplex xanthome multiplex (*Virchow's arch. f. path. anat.*, 1883).
- POLANO. — Ueber die pathogenèse der cholesteronsen der Hant arch. f. dermat. und syph., 1936.
- PONCET et LERICHE. — Le rhumatisme tuberculeux (Doin, Édit., 1909).
- QUINQUAUD. — *Bull. de la Soc. Clin.*, 1878.
- RATHERY et CONTE. — Le tophus goutteux (*Presse Méd.*, 1937 et 1935).
- RAYER. — Traité théorique et pratique des maladies de la peau, Paris, 1836.
- RIETSCHEL. — *Z. f. Kinderneilk.* 1932.



---

Imprimé par R. BUSSIÈRE  
à Saint-Amand (Cher), France. — 26-6-1939.

---





